

AUS DER HERZCHIRURGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. CHRISTIAN HAGL

Evaluation verschiedener Zugangswege zur Etablierung eines porcinen Großtiermodells für den minimalinvasiven Pulmonalklappenersatz im Hybridverfahren

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

Ruth Thalmann

aus Zeiden

2018

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER: Prof. Dr. med. Christoph Schmitz

MITBERICHTERSTATTER: PD Dr. med. Andreas Bauer
Prof. Dr. med. vet. Eckhard Wolf

MITBETREUUNG DURCH DEN

PROMOVIERTEN MITARBEITER: Dr. med. Nora Lang

DEKAN: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 13.12.2018

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. HINTERGRÜNDE UND STAND DER FORSCHUNG.....	2
2.1. Erkrankungen der Pulmonalklappe.....	2
2.1.1. Pulmonalatresie	2
2.1.2. Pulmonalstenose	7
2.1.2.1. Pulmonalklappenstenose	7
2.1.2.2. Fallot'sche Tetralogie	10
2.1.3. „Absent pulmonary valve“	13
2.2. Bisherige Therapiemöglichkeiten.....	17
2.2.1. Chirurgische Therapie	17
2.2.2. Interventionelle Therapie	19
2.2.3. Hybridverfahren	21
2.3. Vor- und Nachteile der derzeit verfügbaren Therapieoptionen	22
2.4. Zielsetzung der Arbeit.....	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1. Material.....	25
3.1.1. Tiermodell	25
3.1.1.1. Versuchstiere.....	25
3.1.1.2. Stallung und Haltung	26
3.1.2. Technische Hilfsmittel.....	26
3.1.2.1. Durchleuchtung	26
3.1.2.2. Echokardiographie.....	26
3.1.3. Implantate	27
3.1.3.1. Stents	27
3.1.3.1.1. Ballonexpandierbare Stents	27
3.1.3.1.2. Selbstexpandierbare Stents	27

3.1.3.2.	Klappen	27
3.1.3.2.1.	Bovine Jugularvenenklappe	27
3.1.3.2.2.	Bovine Perikardklappe	27
3.1.3.2.3.	Gesprühte Polyurethanklappe.....	28
3.2.	Versuchsdesign	29
3.3.	Versuchsdurchführung.....	30
3.3.1.	Anästhesie	30
3.3.1.1.	Narkoseeinleitung.....	30
3.3.1.2.	Beatmung	31
3.3.1.3.	Narkoseaufrechterhaltung	31
3.3.2.	Monitoring und hämodynamische Messungen	32
3.3.3.	Zugangswege	34
3.3.3.1.	Mediane Sternotomie	34
3.3.3.2.	Quere Thorakotomie.....	35
3.3.3.3.	Rechtslaterale Thorakotomie.....	35
3.3.3.4.	Untere Teilsternotomie	36
3.3.4.	Implantation	36
3.3.4.1.	Implantationsbesteck.....	36
3.3.4.2.	Implantationstechnik.....	37
3.3.4.3.	Implantationsverfahren	38
3.3.4.3.1.	Implantation ballonexpandierbarer Stent	38
3.3.4.3.1.1.	Vorbereitung.....	38
3.3.4.3.1.2.	Implantationsvorgang.....	39
3.3.4.3.2.	Implantation selbstexpandierbarer Nitinolstent	42
3.3.4.3.2.1.	Vorbereitung.....	42
3.3.4.3.2.2.	Implantationsvorgang.....	43
3.3.5.	Euthanasie, Herzexplantation und makroskopische Nachuntersuchung.....	45
3.4.	Untersuchte Parameter.....	46
3.4.1.	Hämodynamische Messungen am Herzen	46

3.4.1.1.	Rechtsventrikulärer Druck	46
3.4.1.2.	Pulmonalarterieller Druck	46
3.4.1.3.	Pulmonalarterieller Verschlussdruck	46
3.4.1.4.	Zentraler Venendruck	47
3.4.2.	Gradientenbestimmung	47
3.4.3.	Blutgasanalyse	47
3.4.4.	Echokardiographie	48
3.5.	Statistische Auswertung	50
4.	ERGEBNISSE	51
4.1.	Versuchsübersicht	51
4.2.	Gesamtauswertung	52
4.2.1.	Rechtsventrikulärer und pulmonalarterieller Druck	52
4.2.2.	Arterieller Mitteldruck	55
4.2.3.	Blutgasanalyse	55
4.3.	Zugangswege	57
4.4.	Implantierte Stents	62
4.5.	Implantierte Klappen	64
4.6.	Echokardiographie	68
4.7.	Makroskopische Auswertung	69
5.	DISKUSSION	73
5.1.	Versuchstiere	73
5.2.	Zugangswege	75
5.3.	Verwendete Stents und Implantationstechniken	77
5.4.	Klappensorten	81
5.5.	Hämodynamik und weitere Analysen	82
5.6.	Problematiken und Lösungen	86
6.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	89
7.	LITERATURVERZEICHNIS	91
8.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	129
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	130

10. TABELLENVERZEICHNIS.....	137
11. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	138
12. DANKSAGUNG.....	139
13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	140
14. LEBENSLAUF	141

1. EINLEITUNG

Die am häufigsten operierte Herzklappe ist die Aortenklappe (Roberts 2005). In ihrem Schatten stehen alle anderen Klappen. Vor allem die Pulmonalklappe wurde lange Zeit als die unwichtigste Herzklappe angesehen (Bonhoeffer 2000a). Heute weiß man es besser: Gerade im Bereich der angeborenen Herzfehler ist die Pulmonalklappe mit die häufigste operierte und reoperierte Herzklappe (Brown 2011, Wagner 2015, Warnes 2005, Monro 2003). Bevor der Fokus auch auf die Pulmonalklappe gelegt wurde, operierte man angeborene Herzfehler, die auch den rechtsventrikulären Ausflusstrakt und die Pulmonalklappe betrafen, mit dem Ziel: „Keine Klappe ist besser als eine stenotische Klappe“ (Deorsola 2014). Die daraus resultierende pulmonale Regurgitation wurde lange Zeit als unbedeutend und harmlos angesehen (Geva 2012, Calder 1979, Ellison 1970), da sie in den meisten Fällen und vor allem in jungen Patienten eine recht lange Zeit gut toleriert wird (Bouzas 2005, Shimazaki 1984). Im Langzeitverlauf führt sie jedoch zu Volumenüberlastung, Dilatation und ventrikulärer Dysfunktion mit der Folge von Rechtsherzversagen (Bove 1985, Quail 2012, Frigiola 2004). Aufgrund des niedrigeren Drucks und Widerstands im pulmonalen Kreislauf tritt allerdings das Rechtsherzversagen, im Vergleich zu einem Linksherzversagen im systemischen Kreislauf, erst deutlich später auf (Bove 1985). Weiterhin konnten Zusammenhänge zwischen der Pulmonalklappeninsuffizienz und einer verringerten Belastungsfähigkeit sowie einem erhöhten Risiko für Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod festgestellt werden (Carvalho 1992, Gatzoulis 2000).

Neues operatives Ziel ist seitdem: „Eine funktionierende Klappe ist besser als keine Klappe“ (Deorsola 2014). Der richtige Zeitpunkt zum Pulmonalklappenersatz ist von besonderer Relevanz: Zu früh gewählt, muss der Patient sich aufgrund der begrenzten Klappenhaltbarkeit zahlreichen Reoperationen aussetzen (Quail 2012); erfolgt der Ersatz zu spät, sind die Folgen der pulmonalen Regurgitation vielleicht nicht mehr reversibel (Therrien 2000).

Klares Ziel der aktuellen Forschung ist deshalb die Optimierung der Therapie in Bezug auf die Pulmonalklappe: längere Haltbarkeit, weniger invasive Chirurgie, alternative Zugangswege (Thierfelder 2013, Metzner 2010b, Ringewald 2012, Schmitz 2008).

Die hier beschriebene Dissertationsarbeit soll hierzu einen Beitrag leisten.

2. HINTERGRÜNDE UND STAND DER FORSCHUNG

2.1. Erkrankungen der Pulmonalklappe

2.1.1. Pulmonalatresie

Angeborene Herzfehler treten nach aktuellen Angaben bei 9 Geburten von 1000 auf und gehören damit zu den häufigsten schweren angeborenen Fehlbildungen (van der Linde 2011). Gerade solche, welche die Pulmonalklappe betreffen, wie zum Beispiel die Pulmonalstenose oder die Fallot'sche Tetralogie, kommen zwar seltener – mit einer Prävalenz von 8 % bzw. 5 % (van der Linde 2011) – unter den verschiedenen Subtypen der kongenitalen Fehlbildungen des Herzen vor, sind aber deshalb nicht weniger komplex.

Bei der Pulmonalatresie handelt es sich um eine seltene (Ferencz 1985) angeborene Herzfehlbildung, die sich durch eine besonders komplexe heterogene Morphologie auszeichnet (Freedom 1983, Galindo 2001, Tchervenkov 2000). Per Definition nach Tchervenkov spricht man von einer Pulmonalatresie, wenn zwischen Ventrikel bzw. einer rudimentären Kammer und der Pulmonalarterie kein Blutfluss und somit ein Fehlen der luminalen Verbindung vorliegt (Tchervenkov 2000).

Primär wird zwischen folgenden zwei Formen unterschieden: der Pulmonalatresie mit bzw. ohne Ventrikelseptumdefekt (Leonard 2000).

Die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA/IVS) hat eine Inzidenz von 4,5 auf 100.000 Lebendgeburten (Daubeney 1998). Sie zeichnet sich neben der fehlenden luminalen ventrikuloarteriellen Verbindung auch durch eine vielgestaltige Morphologie der Trikuspidalklappe, des rechten Ventrikels sowie der Koronargefäße aus (Galindo 2001).

Genauer betrachtet zeigt sich die Trikuspidalklappe, abhängig von der Hypoplasie des rechten Ventrikels, unterschiedlich stark stenosiert (Freedom 1983). Diese kann in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden, basierend auf der bekannten „tripartite“ Einteilung des rechten Ventrikels (Goor 1975), die nach Bull und Kollegen um die Einbeziehung der Trikuspidalklappe erweitert wurde (Bull 1982).

Eine weitere morphologische Besonderheit der PA/IVS sind Veränderungen der Koronararterien. Einerseits kommt es zu Variationen in der Anlage der Koronararterien, sodass entweder beide Koronararterien von nur einem Ostium ausgehen oder eine Arterie aus der anderen entspringt (Calder 1987), andererseits treten in circa 45 % der Fälle vom rechten Ventrikel

ausgehende ventrikulokoronare Fisteln auf (Daubeney 2002, Laks 2001, Calder 1987). Ursächlich ist ein erhöhter rechtsventrikulärer Druck, die Fisteln führen zur Ventrikellentlastung (Freedom 1983, Daubeney 2002). Beim Auftreten von diesen Fisteln mit zusätzlichen Koronarstenosen, fehlenden aortokoronaren Verbindungen oder Unterbrechungen der Koronararterien kann es zu einer vom rechten Ventrikel abhängigen Koronarversorgung kommen (Laks 2001, Daubeney 2002, Giglia 1992). Komplikation können myokardiale Ischämien sein, vor allem bei einer operativen Dekompression des rechten Ventrikels, im Sinne eines rechtsventrikulären „steal“-Phänomens (Laks 2001, Giglia 1992).

Das initiale Überleben von Neugeborenen mit PA/IVS ist aufgrund der atretischen Pulmonalklappe abhängig von einem offenen Ductus arteriosus, da nur so die pulmonale Durchblutung gewährleistet werden kann (Lewis 1983). Wichtig ist eine schnelle chirurgische Intervention, um den Blutfluss dauerhaft zu ermöglichen (Lewis 1983).

Bei der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA/VSD) handelt es sich um eine Extremform der Fallot'schen Tetralogie (Warnes 2008). Tchervenkov und Kollegen dagegen ordnen diesen angeborenen Herzfehler – diese Form der Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalatresie – unter den Oberbegriff PA-VSD ein, bei dem die intrakardiale Anatomie genauer beschrieben ist (Tchervenkov 2000).

Ungeachtet der Klassifizierung bilden bei dieser Form der Pulmonalatresie der rechte und linke Ventrikel aufgrund des VSDs eine funktionelle Kammer, damit werden das rechte und linke Kammervolumen über die Aorta ausgestoßen (Thiene 1977).

Charakteristisch für die PA/VSD sind die möglichen anatomischen Gefäßvariationen des pulmonalen Kreislaufes (Tchervenkov 2000).

Typ A spricht für das Vorhandensein nativer Pulmonalarterien (NPA), die allerdings auch hypoplastisch oder fehlend, nichtkonfluent, sowie abhängig vom Ductus arteriosus sein können (Tchervenkov 2000).

Bei Typ B sind sowohl NPAs als auch große aortopulmonale Kollateralarterien, sogenannte „major aortopulmonary collateral arteries“ (MAPCAs) vorhanden (Tchervenkov 2000). Diese sind direkte Gefäßverbindungen zu den peripheren Pulmonalarterien, die einzelne Lungensegmente aber auch bis zu ganzen Lappen mit pulmonalem Blutfluss versorgen und von der Aorta selbst oder ihren abgehenden Gefäßen ausgehen (Chessa 1998). Sie können in Länge, Lumen, Histologie und Anastomosierung sehr differieren (Haworth 1980a, Lofland 2007). Zu

den MAPCAs gehören auch die von Rabinovich und Kollegen definierten direkten und indirekten aortopulmonalen Kollateralen (Rabinovitch 1981).

Sind nur MAPCAs vorhanden und keine NPAs, spricht man vom Typ C (Tchervenkov 2000).

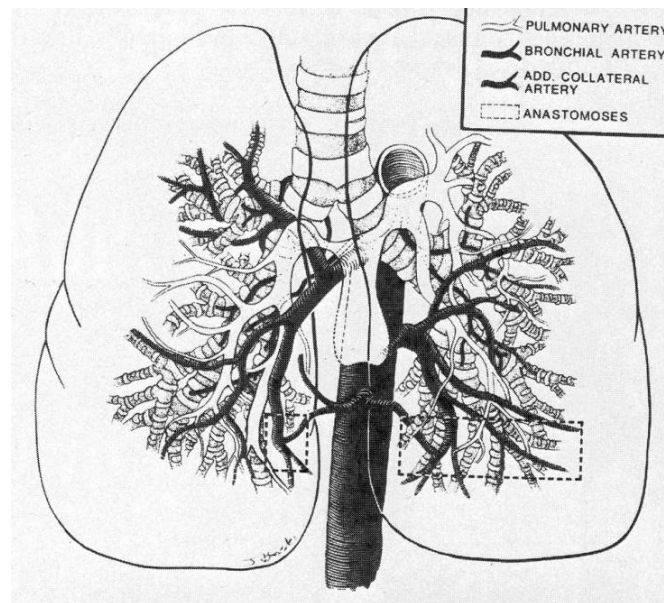


Abbildung 1: PA/VSD mit der Darstellung von direkten aortalen Ästen, die zu peripheren Pulmonalarterien des rechten oberen und unteren Lungenlappens sowie des linken unteren Lungenlappens und der Lingula werden; Kasten links: Ein kleiner direkter aortaler Ast verbindet sich mit dem großen direkten aortalen Ast; Kasten rechts: Intrapulmonale Anastomosen zwischen direkten aortalen Ästen und peripheren Pulmonalarterien (aus Rabinovitch 1981)

Es besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Auftreten solcher MAPCAs und dem Vorliegen des Ductus arteriosus (Thiene 1977, Momma 1996). Für die korrekte Entwicklung der Pulmonalarterien sowie auch des Truncus arteriosus ist eine Region am Chromosom 22 verantwortlich (Chessa 1998). Bei der PA/VSD mit del22q11 zeigen sich häufiger ein fehlender Ductus arteriosus, MAPCAs sowie nichtkonfluente zentrale Pulmonalarterien (Momma 1996). Laut Momma und Kollegen ist bei Vorhandensein der Deletion nur in circa 17 % ein Ductus arteriosus nachweisbar, ohne Deletion wurde in mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten der Ductus festgestellt (Momma 1996). MAPCAs treten bei PA/VSD mit del22 mit einer Häufigkeit von um die 90 % auf und sind bei fehlendem Ductus zur Bereitstellung des pulmonalen Blutflusses kompensatorisch angelegt (Momma 1996). Chessa und Kollegen definierten einen speziellen Phänotyp PA-VSD-del22q mit besonders komplex verschlungenen MAPCAs,

die ihren Ursprung von der Aorta descendens nehmen (Chessa 1998). Auch das velokardiofaziale Syndrom oder das „Conotruncal anomaly face“-Syndrom ist oft mit PA/VSD assoziiert (Momma 1996).

Der wichtigste Faktor, von dem das klinische Erscheinungsbild der PA/VSD abhängt, ist der pulmonale Blutfluss (Feldt 1992). Bei Verminderung treten Zyanose und Leistungsminderung auf; Stauungsinsuffizienz bis zu Herzversagen kommen bei vermehrtem Blutfluss vor, verursacht durch entweder einen großen offenen Ductus arteriosus oder weite system-pulmonalarterielle Shunts (Feldt 1992). Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich vor allem nach Ductusverschluss bei ductusabhängiger Pulmonalversorgung, bei progressiver Stenosierung der MAPCAs (Haworth 1980b), bei fehlendem Mitwachsen der Kollateralarterien gerade an stenosierten Stellen, bei Fehlentwicklung der intrapulmonalen Arterien und bei Thrombenbildung in den Kollateralarterien (Haworth 1980b, Feldt 1992) sowie bei Hochdrucküberperfusion des pulmonalen Gefäßbettes bei großen Kollateralgefäßen, wodurch eine „Oblitative pulmonary vascular disease“ entstehen kann (Haworth 1980b). Fast typisch ist ein kontinuierliches Herzgeräusch bei offenem Ductus arteriosus, ein diffus über dem ganzen Thorax hörbares Geräusch beim Vorhandensein von MAPCAs (Feldt 1992) und das Auftreten von Dyspnoe (Feldt 1992) bzw. Tachypnoe (Pagani 1995).

Die PA/VSD zeichnet sich gerade beim Vorhandensein von MAPCAs durch eine große Variabilität des pulmonalen Blutflusses aus, wobei die intrakardiale Anatomie eher überschaubar ist (Reddy 1995). Aufgrund dieser unterschiedlichen Versorgung der Pulmonalgefäße stellt sich die Therapie als eine besondere Herausforderung dar (Hofbeck 1999, Rome 1993).

Ziel der chirurgischen Therapie ist die biventrikuläre Korrektur (Lofland 2007), bei der mit finalem Verschluss des VSDs der pulmonale und systemische Kreislauf getrennt (Duncan 2003) und in Serie „geschaltet“ werden (Reddy 1995). Physiologisches Ziel ist ein möglichst niedriger „Postrepair Peak“ des rechtsventrikulären Drucks sowie auch langfristig ein stabil niedrig bleibender rechtsventrikulärer Druck (Reddy 1995, Duncan 2003). Je nach Anatomie kann therapeutisch unterschiedlich vorgegangen werden:

Bei PA/VSD mit Ductus arteriosus und somit gut ausgebildeten Pulmonalarterien (PA/VSD Typ A) kann entweder eine komplette Korrektur direkt (Rome 1993, Pagani 1995) oder erst nach palliativer Anlage eines systempulmonalen Shunts zur Sicherung des pulmonalen Blutflusses durchgeführt werden (Tchervenkov 2000).

Wesentlich komplexer ist das Vorgehen beim Vorhandensein von MAPCAs, da hier gerade in Kombination mit hypoplastischen Pulmonalarterien das pulmonalarterielle Gefäßbett nicht ausreichend ausgebildet ist (Carotti 1998) und das Lungenparenchym größtenteils von MAPCAs versorgt wird (Reddy 1995), was zu einem Ungleichgewicht der Lungenperfusion führt (Haworth 1981, Carotti 1998).

Um das Ziel, die komplette Korrektur, zu erreichen, wird zunächst die natürliche Entwicklung der Pulmonalarterien durch die Wiederherstellung eines zentralen pulmonalarteriellen Blutflusses gefördert (Pagani 1995). Dies ist mit einer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mittels Conduit zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie oder mit einer direkten Anastomose von Aorta ascendens zur Pulmonalarterie zu erreichen (Pagani 1995). Anschließend kann, wenn erforderlich, die Versorgung der MAPCAs erfolgen, entweder durch Unifokalisation – einer Zusammenführung aller großen Lungenteile versorgenden MAPCAs in die zentrale Pulmonalarterie oder zu einem künstlichen Zusammenschluss – oder bei kleinen, nicht förderlichen MAPCAs durch Legierung (Duncan 2003).

Ein anderer Ansatz ist die direkte Unifokalisation, bei der möglichst viele die Lunge versorgende MAPCAs zusammengeschlossen werden (Reddy 1995).

Bei ausreichender Versorgung bronchopulmonaler Segmente über einen zentralen Zufluss wird im letzten Schritt der VSD verschlossen (Duncan 2003) und die Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und rekonstruierter pulmonaler Gefäßversorgung hergestellt (Gupta 2003). Der „Postrepair Peak“ des rechtsventrikulären Drucks ist abhängig von der Anzahl zentral perfundierter Lungensegmente sowie der Mikrovaskularisation dieser Segmente an sich (Reddy 1995). Falls der „Postrepair Peak“ zu hoch ist, muss der VSD wieder geöffnet werden (Cho 2002).

Um die komplette Korrektur durchzuführen, gibt es therapeutisch zwei unterschiedliche Behandlungspläne: Den „Staged Approach“ mit durchschnittlich drei Operationssitzungen (Reddy 1995, Duncan 2003) mit relativ niedriger Mortalität und gutem funktionellem Ergebnis (Gupta 2003) oder die „One-Stage“ Unifokalisation mit kompletter Korrektur, durch die beizeitigem Eingriff die normale kardiovaskuläre Physiologie hergestellt und somit am ehesten die Entwicklung eines kompletten, gesunden pulmonalen Gefäßbettes erreicht werden kann (Reddy 1995).

2.1.2. Pulmonalstenose

2.1.2.1. Pulmonalklappenstenose

Die isolierte Pulmonalklappenstenose gehört zu den eher häufigeren angeborenen Herzfehlern und kann in ihrem klinischen Erscheinungsbild stark variieren, von asymptomatisch bis zu äußerst kritisch mit relevanter Zyanose (Hoffman 2002, Freed 1973, Blount 1954). Abhängig hiervon ist auch die in der Literatur beschriebene Prävalenz, da häufig nur die schwereren Fälle registriert werden (Hoffman 2002). In etwa 8 bis 9 % der angeborenen Herzfehler handelt es sich um eine isolierte Pulmonalklappenstenose (Mitchell 1971, Hoffman 2002, Rao 2007). Vom genetischen Aspekt her ist die Pulmonalklappenstenose vor allem mit dem Noonan-Syndrom assoziiert, einem autosomal dominant vererbten Syndrom, das nach der Trisomie 21 der häufigste Grund syndromal bedingter angeborener Herzfehler ist (Prendiville 2014, Digilio 2001). Beim Noonan-Syndrom tritt sie mit einer Häufigkeit von 50 bis 60 % auf (Prendiville 2014). Armour und Allanson beschreiben 2008 auch ein vermehrtes Vorkommen im „Cardio-facio-cutaneous“-Syndrom, welches sich vom Phänotyp her mit dem Noonan-Syndrom überschneidet (Armour 2007). Sowohl das Alagille-Syndrom, das Williams-Syndrom wie auch die Rötelnembryofetopathie sind eher typisch für periphere Pulmonalarterienstenosen (Monge 2013, Oster 2009). In einzelnen Fällen können diese aber auch ursächlich für eine Pulmonalklappenstenose sein (Garty 2005, McElhinney 2002, Ellis 1966).

Anatomisch unterscheidet man zwischen verschiedenen Gruppen der Pulmonalklappenstenose (Stamm 1998, Gikonyo 1987):

Zum einen die typische kuppelartig geformte Stenose, mit nur selten verdicktem Klappenewebe und zentraler nadelöhrgroßer Klappenöffnung, wobei die Klappensegel komplett verschmolzen sind, zum anderen die dysplastische Pulmonalklappenstenose, bei der die Klappensegel blumenkohlartig verändert und gravierend verdickt sind (Stamm 1998, Gikonyo 1987). Der meist so schon verengte Ausflusstrakt wird vor allem durch die voluminös veränderte Klappe blockiert (Stamm 1998, Gikonyo 1987). Weitere seltener auftretende Formen sind die unikommisurale, bikuspidale oder hypoplastische Pulmonalklappe sowie unterschiedliche Stenoseformen mit exzentrischer Klappenöffnungsfläche und einer Kombination aus teilweise verdickten und verschmolzenen Klappensegeln (Stamm 1998, Gikonyo 1987).

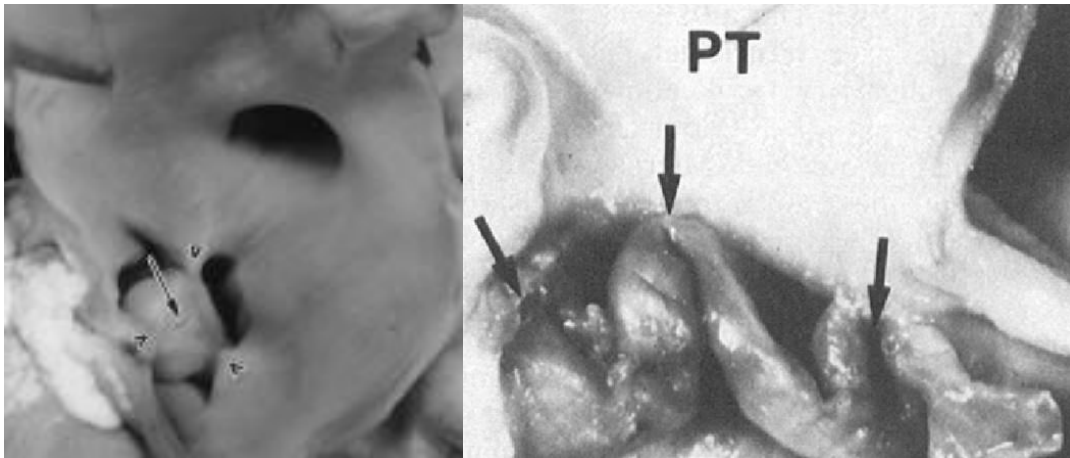


Abbildung 2: Bild links: Kuppelartig geformte Pulmonalklappe von arteriell aus gesehen; (v) Raphe ziehen den sinotubulären Übergang in Richtung Klappenöffnung, (→) nadelöhrgroße Klappenöffnungsfläche (aus Stamm 1998); Bild rechts: Dysplastische Pulmonalklappenstenose (4 Monate weiblich), Truncus pulmonalis (PT), Pulmonalklappe und Infundibulum sind geöffnet; (→) nicht verschmolzene Kommissuren (aus Gikonyo 1987)

Die Behandlung der Pulmonalklappenstenose richtet sich nach der Dringlichkeit aufgrund ihres Schweregrades:

Die neonatale kritische Pulmonalklappenstenose kommt zwar eher selten vor, ist aber dafür die schwerwiegendste und potentiell auch letale Form (Gildein 1996). Es bestehen systemische oder suprasystemische rechtsventrikuläre Drücke bei einer meist ductusabhängigen pulmonalen Durchblutung (Gildein 1996, Fedderly 1995). Der rechte Ventrikel ist dysfunktional und stark hypertrophiert (Weber 2002). Spätestens nach dem postnatalen Spontanverschluss des Ductus kommt es zur Symptomatik mit systemischer Hypoxie, sodass das Neugeborene rechtzeitig medikamentös mit Prostaglandin zum Offenhalten des Ductus stabilisiert werden muss, um dann die Stenose zu beheben (Weber 2002).

Sowohl Driscoll und Kollegen also auch Gudausky und Kollegen empfehlen bei einer moderaten Pulmonalklappenstenose ab einem maximalen Gradienten von über 40 mmHg eine nicht-konservative Therapie in Erwägung zu ziehen (Driscoll 1994, Gudausky 2006). Rao und Kollegen sprechen sich für eine definitive Intervention erst ab einem maximalen Gradienten von 50 mmHg aus (Rao 2007). Die „Second Natural History Study“ sieht den Bereich von 40 bis 49 mmHg Maximalgradient als therapeutische Grauzone (Hayes 1993). Sicher ist aber, dass Patienten mit einem maximalen Pulmonalklappengradienten zwischen 25 und 39 mmHg regelmäßig untersucht werden sollten, da sich gerade in diesen Fällen die Stenose im weiteren Verlauf häufig progredient zeigt (Driscoll 1994). Besonders bei jüngeren Patienten tritt dieses Phänomen vermehrt auf (Rowland 1997).

Die leichtgradige Pulmonalklappenstenose hat sich in verschiedenen Studien in ihrem Verlauf eher konstant gezeigt: Nur selten tritt bei Patienten, welche älter als ein Jahr sind, noch eine gravierende Zunahme der initialen Stenose auf (Drossner 2008, Driscoll 1994, Mody 1975, Hayes 1993).

Die kathetergestützte Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe zur Behandlung der Stenose wurde zwar vereinzelt von Autoren beschrieben (Glenn 1987, Gudausky 2006, Fedderly 1995), aber als Methode erst durch Kan und Kollegen wirklich etabliert (Kan 1982, Kan 1984). Hierbei wurde ein im Bereich der Klappenstenose platzierter Ballon von Hand kontrolliert aufgepumpt, um damit die Stenose zu beheben (Kan 1982, Kan 1984).

Durch die exzellenten Ergebnisse der perkutanen Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe und der niedrigen Komplikationsrate wurde die chirurgische Therapie der Stenose größtenteils verdrängt (Rao 1998, Rao 2007, Stanger 1990, McCrindle 1991). Fedderly und Beekman beschreiben in ihrer Publikation eine Verringerung des Gradienten um meist mehr als 50 % (Fedderly 1995). Veröffentlichungen von McCrindle und Kollegen und Garty und Kollegen können dieses Ergebnis bestätigen (McCrindle 1991, McCrindle 1994, Garty 2005). In einigen Fällen tritt die Reduktion des Gradienten verzögert auf, was auf eine verzögerte Rückbildung der reversiblen Infundibulumhypertrophie bei vorheriger hochgradiger Pulmonalklappenstenose zurückzuführen ist (McCrindle 1991, Fontes 1988).

Die Langzeitergebnisse sind äußerst positiv mit einer Interventionsfreiheit nach zehn Jahren von über 80 % (Garty 2005, Rao 1998). Gründe für ein Interventionsversagen bzw. ein ungünstiges Langzeitergebnis sind vor allem eine kleine, dysplastische Klappenmorphologie, ein initial hoher Gradient und junges Alter bei der Erstintervention (Gudausky 2006, McCrindle 1991, McCrindle 1994). Gerade in diesen Fällen findet der chirurgische Ansatz Anwendung (McCrindle 1994).

Immer wieder kontrovers diskutiert werden das Auftreten und der Umgang mit der postinterventionellen Pulmonalklappenregurgitation, die sowohl nach dem chirurgischen als auch nach dem kathetergestützten Eingriff auftritt (Voet 2012). Bei diversen Studien zeigte sich direkt nach der Ballonvalvuloplastie in 58 bis 89 % eine milde und in 2 bis 7 % eine moderate oder schwere Pulmonalklappenregurgitation, die im weiteren Verlauf noch progredient war (Voet 2012, McCrindle 1991, Garty 2005, Poon 2003, Rao 1998). Auch wenn die Pulmonalklappeninsuffizienz in den ersten Jahren gut toleriert wird (Garty 2005), muss doch langfristig gesehen bei einigen dieser Patienten ein Pulmonalklappenersatz durchgeführt werden (Bouzas 2005).

2.1.2.2. Fallot'sche Tetralogie

Die Bezeichnung Fallot'sche Tetralogie oder Fallot-Tetralogie geht auf den Franzosen Etienne Louis Arthur Fallot zurück, welcher 1888 mit „Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque)“ anhand dreier Fälle die Pathologie dieses angeborenen Herzfehlers darstellte (Fallot 1888). Die eigentliche Erstbeschreibung wurde aber bereits Ende des 17. Jahrhunderts von dem Dänen Nicolaus Steno (Niels Steensen) veröffentlicht (Steno 1673, Scherz 1963, Scherz 1984).

Charakteristisch für die klassische Form der Fallot'schen Tetralogie sind eine Stenose bzw. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (supravalvulär, valvulär oder am muskulären Infundibulum lokalisiert), ein meist anteriorer Malalignment-Ventrikelseptumdefekt, eine Hypertrophie des rechten Ventrikels sowie eine nach rechts verschobene, auch „reitende“ genannte, Aorta (Fallot 1888, Jonas 2009).

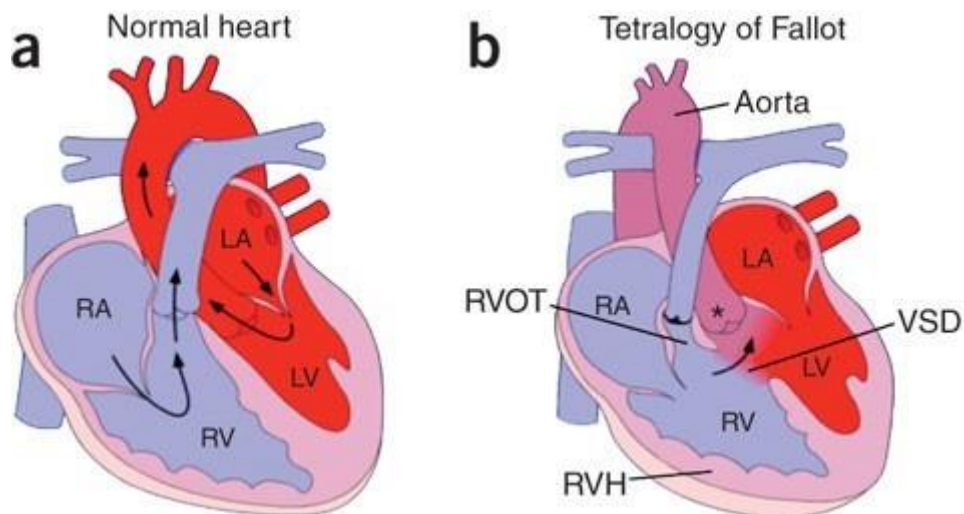


Abbildung 3: Anatomie und Pathophysiologie der Fallot-Tetralogie: (a) Bei normaler Herzstruktur führt ein unidirektionaler Fluss von desoxygeniertem Blut (blau) zur Lunge und einer von oxygeniertem Blut (rot) Richtung Aorta; (b) Bei der Fallot-Tetralogie verhindern die Pulmonalstenose und die Obstruktion des rechten Ausflusstrakts (RVOT) den Fluss des desoxygenierten Bluts Richtung Lunge. Durch den Ventrikelseptumdefekt (VSD) als auch über die reitende Aorta () gelangt desoxygeniertes Blut in den systemischen Kreislauf und verursacht so eine Zyanose. Zusätzlich findet sich eine Hypertrophie des rechten Ventrikels (RVH) (aus Greenway 2009)*

Häufig sind mit der Fallot-Tetralogie noch weitere anatomische Besonderheiten assoziiert: So tritt in 25 % der Fälle ein nach rechts verlaufender Aortenbogen auf (Jonas 2009). Koronarano-malien, wie ein aus der rechten Koronararterie entspringender Ramus interventricularis ante-rior, ein Einzelostium oder ein fehlender Ramus circumflexus, sind in der Literatur mit einer Häufigkeit von etwa 5 bis 7 % beschrieben (Fellows 1975, Dabizzi 1980, van Arsdell 2000). Zusätzlich können auch weitere Ventrikelseptumdefekte oder Stenosen der Pulmonalarterien, im Extremfall sogar eine Unterbrechung dieser, vorkommen (Jonas 2009, Sommer 2008).

Insgesamt ist die Fallot'sche Tetralogie die häufigste Form der zyanotischen angeborenen Herzfehler und tritt mit circa 3 von 10.000 Lebendgeburten auf; bei ungefähr 7 % der angeborenen Herzfehler handelt es sich um eine Fallot'sche Tetralogie (Goldmuntz 2001, Ferencz 1985).

Der Grad der Zyanose und somit Symptomatik und Klinik des Patienten sind abhängig von dem Stenosegrad des rechtsventrikulären Ausflusstrakts: Je höhergradig diese ist, desto ausgeprägter ist die Zyanose (Sommer 2008, Karp 1970).

Vom genetischen Aspekt her ist im Falle einer Tetralogie die Deletion 22q11 gehäuft nachweisbar (Goldmuntz 1998), sodass bei den damit assoziierten Syndromen wie unter anderem dem DiGeorge-, dem Shprintzen- (velokardiofazial) oder dem „Conotruncal anomaly face“-Syndrom die Tetralogie vermehrt auftritt (Rauch 2010, Ryan 1997, Scambler 2000). In seltenen Fällen wird die Fallot'sche Tetralogie auch mit dem Alagille-Syndrom in Verbindung gebracht, welches durch die JAG1-Mutation ausgelöst wird (Griffin 2010, Rauch 2010). Ein Zusammenhang mit Trisomie 21 ist ebenfalls beschrieben (Rauch 2010).

In den letzten Jahren wurden zudem vereinzelte Mutationen entdeckt, die eine nicht-syndromale Fallot-Tetralogie auslösen, wie zum Beispiel in 1 % der Fälle die Mutation der TBX1 codierenden Sequenz (Griffin 2010) und in 4 % der Fälle die NKX2.5 Mutation (Goldmuntz 2001). Greenway und Kollegen konnten zeigen, dass ungefähr 10 % der sporadisch auftretenden, nicht-syndromal bedingten Fälle der Fallot-Tetralogie durch „de novo copy number variants“ entstehen (Greenway 2009).

Letztendlich kann man jedoch in 70 bis 75 % der Fälle den exakten Auslöser des angeborenen Herzfehlers nicht genau nachvollziehen (Greenway 2009, Griffin 2010).

Die Entwicklung der operativen Therapie der Fallot'schen Tetralogie ist eine der „Erfolgsgeschichten der modernen Medizin“ (Apitz 2009). In den 1940er Jahren entwickelten Blalock und

Taussig (Blalock 1945) als erste mit ihrem Shunt zwischen Arteria subclavia und Pulmonalarterie eine erfolgreiche Therapie, wobei die Engstelle des rechtsventrikulären Ausflusstrakts umgangen und so der Blutfluss der Lunge gewährleistet wird (Jacobs 2008). Weitere verwendete Kurzschlussverbindungen sind der Potts-Shunt zwischen Pulmonalarterie und Aorta descendens (Potts 1946) sowie der Waterston-Shunt, eine Verbindung zwischen der Aorta ascendens zur rechten Pulmonalarterie (Waterston 1972, Pickering 1971).

Der Fortschritt in der Behandlung der Fallot'schen Tetralogie war die im August 1954 von Lillehei durchgeführte erste erfolgreiche Operation zur Wiederherstellung der intrakardialen Anatomie (Lillehei 1986a).

Ziel der intrakardialen Rekonstruktion ist der Verschluss des Ventrikelseptumdefekts sowie die Beseitigung der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (Al Habib 2010).

Die Fragen, wann der richtige Zeitpunkt für die komplette intrakardiale Korrektur ist, wie diese durchgeführt wird und ob vorher ein palliativer Shunt angelegt werden soll, sind in der Literatur über Jahre hinweg kontrovers diskutiert worden (Starnes 1994, van Arsdell 2000, Kanter 2010, Kirklin 1979).

Seit Castaneda und Kollegen sowie Barratt-Boyes und Neutze beweisen konnten, dass die intrakardiale Rekonstruktion in jungen Jahren mit einer recht niedrigen Mortalität durchführbar ist, wurde diese Methode immer mehr übernommen und weiterentwickelt (Castaneda 1977, Barratt-Boyes 1973).

Heutzutage wird die komplette Korrekturoperation, falls medizinisch nichts dagegen spricht, im ersten Lebensjahr durchgeführt (Al Habib 2010, Weil 2013, Chai 2013).

Wichtig hierbei sind die Entscheidungen bezüglich des Zugangswegs (transatrial oder transventrikulär) und der eventuellen Notwendigkeit eines Patches zur Erweiterung des Pulmonalklappenannulus (Jonas 2009).

Obwohl die das Langzeitüberleben betreffenden Ergebnisse hervorragend sind (Murphy 1993) – so beschreibt Lillehei 1986 eine 20-Jahres-Überlebensrate von 80 % (Lillehei 1986b), Bacha 2001 eine 20-Jahres-Überlebensrate von 86 % (Bacha 2001) und Nollert 2003 eine solche von 94 % (Nollert 2003) – treten doch einige späte relevante Komplikation nach einer Korrekturoperation auf (Gatzoulis 2000, Bouzas 2005).

Gerade durch die Verwendung eines transanulären Patches zur Behebung der Pulmonalstenose kommt es so gut wie immer zu einer gewissen Pulmonalklappeninsuffizienz (Fuster 1980). In jungen Jahre wird das vermehrte Regurgitationsvolumen noch eine verhältnismäßig

lange Zeit gut toleriert (Bouzas 2005), führt aber im Langzeitverlauf zu einer rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion (Frigiola 2004). Hierdurch steigt zum einen das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien sowie zum anderen für den plötzlichen Herztod (Marie 1992, Gatzoulis 2000, Gatzoulis 1995).

Der Erhalt der nativen Pulmonalklappe und wenn möglich die Vermeidung eines transanulären Patches bei der operativen Korrektur sind deshalb wichtige Ziele in der Behandlung der Tetralogie geworden (Gatzoulis 2000, Bouzas 2005, Stewart 2005).

Um die schwerwiegenden Folgen einer chronischen pulmonalen Regurgitation zu verhindern, kann unter Umständen auch ein Pulmonalklappenersatz notwendig sein (Bouzas 2005). Die Herausforderung hierbei ist, den richtigen Zeitpunkt für die Operation zu ermitteln: Nicht zu spät, da sich sonst die rechtsventrikuläre Dysfunktion und Dilatation gegebenenfalls nicht regredient zeigen (Therrien 2000, Meijboom 2008) und nicht zu früh, da bei begrenzter Haltbarkeit der Klappe eine erhöhte Anzahl an Reoperationen auf den Patienten zukommt (Quail 2012).

2.1.3. „Absent pulmonary valve“

Zu den eher seltenen angeborenen Herzfehlern gehört das „Absent pulmonary valve“-Syndrom (APVS) (Razavi 2003). Es tritt in 0,2 bis 0,4 % der Lebendgeburten mit angeborenen Herzfehlern auf (Hraška 2007, Galindo 2006, Ferencz 1990). Hierbei fehlen die Taschen der Pulmonalklappe komplett, sind rudimentär als undefinierbare Knoten oder als Reste von myxomatösem Gewebe angelegt (Ettehadgui 1990, Brown 2006, Welke 2007), sodass dadurch eine pulmonale Regurgitation entsteht (Fischer 1984). Zusätzlich ist der Pulmonalklappenanulus hypoplastisch und die Pulmonalarterien zeigen sich dilatiert bis aneurysmatisch verändert (Rabinovitch 1982, Kirshbom 1999). In den meisten Fällen ist es mit einem VSD, einer rechtsventrikulären Hypertrophie sowie einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts assoziiert (Emmanouilides 1976, Brown 2006, Lev 1964), sodass es auch als Variation der Fallot-Tetralogie gilt (Brown 2006). Hier tritt es in 3 bis 6 % der Fälle auf (Conte 1997, McDonnell 1999) und beschreibt eine der schwersten anatomischen Variationen der Tetralogie (Hartge 2010). Das Fehlen der Pulmonalklappe kommt vereinzelt auch isoliert mit intaktem Ventrikelseptum (Thanopoulos 1986, Yeager 2002) oder anderen kardialen Malformationen wie Trikuspidalatresie (Lato 2010), „Double outlet right ventricle“, Transposition der großen Gefäße, AV-Kanal oder Vorhofseptumdefekt (Conte 1997) vor. Volpe und Kollegen beschreiben in ihrer

Studie auch Fälle von einem nach rechts verlaufenden Aortenbogen in Kombination mit fehlender Pulmonalklappe (Volpe 2004).

Die häufigste Deletion, die mit dem APVS assoziiert ist, ist die 22q11.2 Mikrodeletion (Johnson 1995, Wertaschnigg 2013). Vereinzelt tritt es aber auch bei anderen Chromosomenanomalien auf (Volpe 2004).

Charakteristisch für dieses Syndrom sind die schon genannten aneurysmatisch dilatierten Pulmonalarterien, die zu bronchialer Obstruktion und dadurch zur Schädigungen des Respirationstrakts und zu respiratorischen Symptomen führen können (Godart 1996, Yeager 2002, Miller 1962, Stellin 1983).

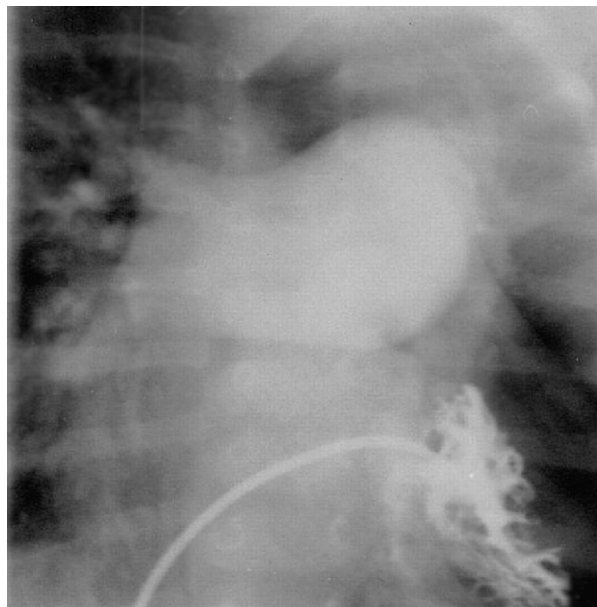


Abbildung 4: Präoperatives rechtsventrikuläres Angiogramm bei APVS (anteroposteriore Ansicht): Ausgeprägte Dilatation des Truncus pulmonalis sowie der rechten Pulmonalarterie (Durchmesser 35 mm) (aus Godart 1996)

Als Ursache für die ausgeprägte Dilatation des Truncus pulmonalis bzw. der Pulmonalarterien werden in der Literatur verschiedene Gründe beschrieben (Hew 2002): Emmanoulides und Kollegen postulieren einen Zusammenhang zwischen der Agenesie oder Hypoplasie des Ductus arteriosus in der schweren Form der Fallot'schen Tetralogie mit APVS (Emmanoulides 1976). Durch den fehlenden Ductus existiert kein ductaler Blutabfluss in die systemische Zirkulation (Yeager 2002). Die rechtsventrikuläre Ausflussrate wird aufgrund des erhöhten

Pulmonalgefäßwiderstands verringert (Emmanoulides 1976). Die außerdem bestehende pulmonale Regurgitation verstärkt durch das so erhöhte rechtsventrikuläre Schlagvolumen den Effekt noch zusätzlich (Emmanoulides 1976).

Die Tatsache, dass beim APVS mit intaktem Ventrikelseptum und offenem Ductus arteriosus die Dilatation der Pulmonalarterien geringer ausfällt, bestätigt die Hypothese von Emmanoulides (Emmanoulides 1976).

Beim Auftreten eines Falles vom APVS mit offenem Ductus arteriosus und VSD würden durch den Rückfluss durch die Aorta über den Ductus und durch die fehlende Pulmonalklappe beide Ventrikel gefüllt; dies führe zu einer beidseitigen diastolischen Überlastung (Yeager 2002, Berg 2007). Diese hämodynamische Gleichschaltung der Ventrikel würde zwangsläufig die Herzleistung so beeinträchtigen (Berg 2007), dass es langfristig zu Herzversagen und zum fetalen Tod kommen würde (Yeager 2002).

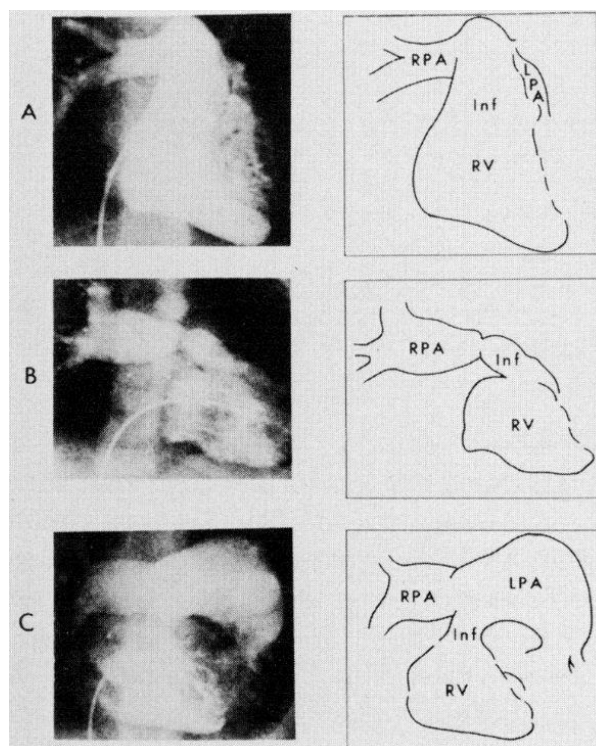


Abbildung 5: Darstellung zur Verdeutlichung des Zusammenhangs zwischen infundibulärer Richtung und Pulmonalarteriendilatation beim APVS. Links von oben nach unten: rechtsventrikuläre Cineangiogramme im Vergleich. Rechts von oben nach unten: Erklärung der links aufgeführten Darstellung; A: Normal. B: Infundibulum nach rechts orientiert mit Dilatation der rechten Pulmonalarterie. C: Infundibulum leicht nach links orientiert, Dilatation der linken Pulmonalarterie dominiert. RPA = rechte Pulmonalarterie; LPA = linke Pulmonalarterie; Inf = Infundibulum; RV = rechter Ventrikel (aus Lakier 1974)

Laut einer Studie von Lakier und Kollegen ist die Pulmonalarteriendilatation abhängig von der Ausrichtung des Infundibulums (Lakier 1974). Dieses zeigte sich bei ihren Fällen nicht stenotisiert, sondern dilatiert, lang und horizontal gerichtet. Je nach Orientierung des Infundibulums waren entweder nur die entsprechende Pulmonalarterie oder beide dilatiert, somit ist ein Zusammenhang zwischen der Richtung des poststenotischen Jets und der Pulmonalarteriendilatation naheliegend (Lakier 1974).

Eine weitere anatomische Besonderheit des APVS findet sich in den abnormalen bizarren Verzweigungsmustern der hilusnahen Pulmonalarterien (Rabinovitch 1982). Anstatt einzelnen segmentalen Arterien sind Gefäßbüschel vorhanden (Rabinovitch 1982). Zusätzlich kann man auch histologische Veränderungen zum Beispiel der Laminae elasticae nachweisen (Rabinovitch 1982). Dies könnte ein Grund für Therapie-non-Responder sein, trotz pulmonaler Dekompression (Snir 1991).

Patienten mit APVS können abhängig von Alter und Schweregrad der Symptomatik in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt werden (Brown 2006, Snir 1991, Welke 2007): Die erste Gruppe umfasst die Fälle der neonatalen Periode bzw. jüngeren Patienten mit schwerem kardiopulmonalen Leiden. Die Mortalitätsrate ist trotz aggressiver Therapie eher hoch (Fischer 1984). Die zweite Gruppe beinhaltet eher ältere Patienten. Die Symptomatik zeigt sich hier weniger stark ausgeprägt, sodass das Kindesalter überlebt werden kann und eine elektive Rekonstruktion möglich ist (Brown 2006, Snir 1991, Welke 2007).

Ziel der operativen Therapie ist zum einen das intrakardiale Management mit VSD-Verschluss und Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts sowie zum anderen das respiratorische Management um die pulmonale Symptomatik zu beheben (Godart 1996). Durch die Entlastung der bronchialen Kompression sollen weitere Schäden wie Bronchomalazie, Tracheomalazie und die daraus resultierenden Folgen verhindert werden (Fischer 1984, Chen 2006). 1978 wurde von Pinsky und Kollegen eine Studie veröffentlicht, in der ein operatives Vorgehen nur bei älteren Kindern empfohlen wird (Pinsky 1978). Initial sollte eine langanhaltende verstärkte respiratorische Therapie durchgeführt werden, da laut Pinsky durch die Operation die respiratorischen Symptome nicht gebessert würden (Pinsky 1978).

Andere Autoren hingegen präferieren und empfehlen trotz nicht geringer operativer Mortalität in der neonatalen Periode eher die frühe chirurgische Korrekturoperation (Chen 2006, Snir 1991).

Zur Dekompression des Bronchialsystems gibt es unterschiedliche operative Ansätze: Stellin und Kollegen beschreiben die posteriore Pulmonalarterienraffung in Kombination mit einer anterioren Resektion der Pulmonalarterienwand (Stellin 1983). Snir und Kollegen verzichten auf die Raffung und schlagen nur die Durchführung einer Resektion der anterioren Pulmonalarterienwand vor (Snir 1991). Ein weiterer Ansatz ist das von Hraška vorgestellte Lecompte-Maß, welches ursprünglich entwickelt wurde um eine fremdmaterialfreie Korrektur der Transposition der großen Arterien durchzuführen (Lecompte 1981). Ein kleiner Teil der Aorta wird reseziert, sodass diese dadurch tiefer gelegt und die Pulmonalarterie nach anterior mobilisiert werden kann (Hraška 2005).

In der Literatur viel kontrovers diskutiert ist die Notwendigkeit des Einsatzes einer Pulmonalklappe, sei es als monokuspidale Klappe, als klappentragendes Conduit oder als Homograft (Brown 2006). Autoren wie Dunnigan, Conte und Godart halten den Einsatz einer Pulmonalklappe nicht für notwendig (Dunnigan 1981, Conte 1997, Godart 1996). Bei erhöhtem pulmonalarteriellen Druck wird jedoch der Einsatz einer Pulmonalklappenprothese empfohlen (Pinsky 1978, Godart 1996). In neueren Studien, wie die von Brown und Kollegen und Hew und Kollegen, geht die Tendenz eher in Richtung Komplettversorgung mit klappentragendem Conduit bzw. Homograft (Brown 2006, Hew 2002).

2.2. Bisherige Therapiemöglichkeiten

2.2.1. Chirurgische Therapie

Bei angeborenen Herzfehlern, welche die Pulmonalklappe und somit zwangsläufig in gewissem Maße den rechtsventrikulären Ausflusstrakt mitbetreffen, ist das kurative Ziel immer die adäquate Wiederherstellung von diesem mit suffizienter Pulmonalklappenfunktion, um eine rechtsventrikuläre Volumenüberlastung und die entsprechenden Folgen zu verhindern (Perron 1999, Bouzas 2005, Lamberti 1988).

Mitte der 1960er Jahre verwendeten Ross und Sommerville erstmalig zur Korrektur einer Pulmonalatresie ein Aortenklappenhomograft (Ross 1966) und Fuller und Kollegen ein Pulmonalklappenhomograft um eine relevante Pulmonalklappenregurgitation nach offener Valvulotomie bei einer hochgradigen Pulmonalklappenstenose zu beheben (Fuller 1966). Dies war der Beginn des Homografts in der operativen Therapie der angeborenen Herzfehler (Ross 1966, Fuller 1966, Tietze 2004). Das kältekonservierte Homograft gilt nach wie vor – obwohl es nicht das

perfekte Conduit ist – als „Goldstandard“ zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (Tiete 2004, Holmes 2012, Shebani 2006, Forbess 2001).

Limitierende Faktoren des Homografts sind eingeschränkte Haltbarkeit durch Kalzifizierung, Stenosierung sowie Klappeninsuffizienz und Anuluschumpfung (Forbess 2001, Wells 2002, Urso 2011). Gerade bei jüngeren Patienten tritt ein Homograftversagen oft früher auf (Forbess 2001). Auch die Divergenz zwischen Kindeswachstum und statischer Größe des Homografts, das sogenannte „Outgrowing“, können eine Indikation zur erneuten Operation sein (Urso 2011, Forbess 2004, Belli 2010).

Vereinzelte Studien konnten zeigen, dass Pulmonalklappenhomografts im rechtsventrikulären Ausflusstrakt weniger schnell verkalken als Aortenklappenhomografts, mit dem Ergebnis, dass einige Zentren diese eher favorisieren (Bando 1995, Dittrich 2000, Daenen 1995, Flameng 2011).

Laut Christenson und Kollegen ist die Blutkompatibilität des Homografts zum Empfänger, vor allem bei jungen Patienten, aufgrund der sonst vermehrt auftretenden Kalzifizierung, ebenfalls ausschlaggebend für die Haltbarkeit (Christenson 2004).

Neben der eingeschränkten Haltbarkeit ist vor allem die limitierte Verfügbarkeit, gerade von kleinen Homograftgrößen, der Grund für die Suche nach idealeren Alternativen (Dave 2011, Forbess 2001, Vitanova 2014).

Im Jahr 1973 stellten Bomann, Hancock und Malm ihre glutaraldehydfixierte porcine Klappe im gewebten Dacronschlauch vor (Bowman 1973, Vivie 1981), das sogenannte Hancock-Conduit (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA).

Die steife Gewebeeigenschaft des Dacrons erschwert die Verwendung des Hancock-Conduits im neonatalen Alter, ist dafür aber besonders geeignet für Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck (Belli 2010). Eine Degeneration tritt beim Hancock-Conduit vor allem in Form einer valvulären Stenose auf (Belli 2010, Rüffer 2012). Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist das Vorkommen einer „Neointima“, einer das Conduit von innen auskleidenden Intimaschicht, die gegebenenfalls auch zu Obstruktionen führen kann (Agarwal 1981, Vivie 1981, Vitanova 2014, Champsaur 1998).

1999 kam in Europa Contegra (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) auf den Markt, ein Conduit aus einer bovinen Jugularvene mit einer anatomisch natürlichen trikuspiden Venenklappe (Breyman 2009). Fixiert ist das Conduit mit einer 0,25 % gepufferten Glutaraldehydlösung (Carrel 2004). Vorteile des Contegra-Conduits sind zum einen chirurgisch – durch eine ausreichende Länge sind zur Rekonstruktion keine Zusatzmaterialien notwendig – zum anderen die Verfügbarkeit in vielen verschiedenen Größen (Brown 2011). Obwohl sich die ersten

Ergebnisse von Contegra mit Daten vergleichbar zum Homograft äußerst vielversprechend zeigten (Brown 2011, Boethig 2005, Holmes 2012, Christenson 2010), wird das Conduit in der Literatur wegen einiger Komplikationen trotzdem kontrovers diskutiert (Urso 2011, Göber 2005). Es tritt vermehrt eine periphere supralvalvuläre Stenose auf, lokalisiert im Bereich des Conduits an der distalen Anastomose, in manchen Fällen auch assoziiert mit der vermehrt entstehenden neuen Conduittinnenschicht, einer Art „Neointima“ (Kadner 2004, Meyns 2004, Urso 2011, Göber 2005). In der Literatur sind zwei Fälle einer Dissektion bei Patienten mit einem Contegra-Conduit in Zusammenhang mit dieser genannten „Neointima“ beschrieben (Kavarana 2010, Weldin 2015). Weitere Komplikationen sind unter anderem thrombotische Ereignisse, wie auch das vereinzelte Auftreten von aneurysmatischen Veränderungen (Tiete 2004, Boudjemline, 2003, Shebani 2006).

Trotz vieler Versuche, das perfekte Conduit zu entwickeln (Hartz 2003, Aupècle 2002, Ishizaka 2003), gibt es nach wie vor keine dem Homograft überlegene Alternative (Carrel 2004).

In den letzten Jahren hat sich die Forschung im Bereich des „Tissue Engineering“ immer weiter entwickelt: Ziel ist es, das zellfreie Klappengrundgerüst mit autologen Zellen zu besiedeln und so eine Immunreaktion gegen das Conduit zu verhindern (Homann, 2000, Shinoka 1998, Erdbrügger 2006, Knight 2008). Künstliche intrakorporal abbaubare Conduitgerüste sind in Entwicklung (Knight 2008). Jetzt schon verwendet werden dezellularisierte Xenografts (Erdbrügger 2006) wie auch Allografts (Dohmen 2002). Im Schafmodell konnte man die vorteilhaften Charakteristiken einer porcinen dezellularisierten Klappe im Vergleich zum üblicherweise verwendeten Conduit nachweisen: Wachstumspotential, eine Wiederansiedlung von Interstitiumzellen sowie eine reduzierte Kalzifizierung (Erdbrügger 2006, Herijgers 1999).

Allerneueste Entwicklungen kommen aus dem Bereich des 3D-Drucks (Mosadegh 2015). Erste Versuche eine Herzklappe zu drucken, haben bereits erfolgreich gestartet (Hockaday 2012, Duan 2014).

2.2.2. Interventionelle Therapie

Ziel der interventionellen Therapie im Bereich der angeborenen Herzfehler ist primär die Haltbarkeit des zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts verwendeten Conduits zu verlängern, um die Anzahl der Reoperationen aufgrund von Degenerationsprozessen, wie Obstruktion und Insuffizienz (Khambadkone 2004, Bonhoeffer 2002, Borik 2015), zu verringern (Lurz 2008, Oosterhof 2009). Auch wenn heute der chirurgische Pulmonalklappenersatz mit

einem niedrigen Operations- und Mortalitätsrisiko durchgeführt werden kann (Coats 2005, Kanter 2002, Attmann 2005, Khambadkone 2004), birgt doch jede erneute Operation ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Infektionen, myokardiale und neurologische Schäden durch die extrakorporale Zirkulation und erneutes Graftversagen (Khambadkone 2004, Ringewald 2012).

Verfahren wie die Ballonangioplastie und die Stentimplantation beheben wenn überhaupt nur die Problematik der Stenose und können im schlimmsten Fall eine Pulmonalklappenregurgitation noch verschlechtern (Sanatani 2001, Gibbs 1997, Powell 1995, Ringewald 2012).

Bonhoeffer und Kollegen haben im Jahr 2000 die erste perkutane Pulmonalklappenimplantation durchgeführt (Bonhoeffer 2000a, Bonhoeffer 2000b). Verwendet wurde eine bovine Jugularvenenklappe, eingenäht in einen Platinum-Iridium Stent (McElhinney 2013). Diese Klappe wurde später als Melody-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) bekannt (McElhinney 2013). Von Bonhoeffer war diese Methode ursprünglich nur zur Verwendung in stenosierten Conduits gedacht (Oosterhof 2009, McElhinney 2013). Aufgrund der äußerst guten Ergebnisse und der Nachfrage hat sich der Einsatzbereich jedoch – gerade in Bezug auf einen conduit-freien bzw. stenosefreien rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit führender Insuffizienz – erweitert (Cools 2015, Ringewald 2013).

Da die verfügbaren Größen der Melody-Klappe limitiert sind und besonders größere Größen fehlen, wurde die Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA) – aus der kathetergestützten Aortenklappenimplantation bekannt (Cribier 2002, Cribier 2006) – in verschiedenen Studien erfolgreich im Bereich der Pulmonalklappe verwendet (Garay 2006, Boone 2010, Guccione 2012). 2010 kam dann von Edwards die „Edwards SAPIEN™ pulmonic valve“ (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA) in den fehlenden größeren Größen auf den Markt (Haas 2013).

Um den perkutanen Pulmonalklappenersatz erfolgreich durchführen zu können, müssen neben der passenden Indikation auch Kriterien wie passendes Gewicht und Größe sowie Morphologie des rechtsventrikulären Ausflusstrakts stimmen (Oosterhof 2009, Ringewald 2012). In einem verkalkten stenosierten Conduit, wie von Bonhoeffer durchgeführt, findet die implantierte Klappe genügend Halt (Khambadkone 2004). Gerade in einem aneurysmatisch veränderten oder gepatchten rechtsventrikulären Ausflusstrakt sowie einem wenig stenosierten Conduit wird eine zusätzliche „Landezone“ benötigt; dafür wird vor der Klappenimplantation ein ausreichend langer Stent implantiert und die neue Pulmonalklappe dann dort positioniert (Momenah 2009, Cools 2015, Haas 2013, Kenny 2011).

Wichtig ist vor der Implantation die Darstellung der Koronargefäße mit einem gleichzeitig im rechtsventrikulären Ausflusstrakt platzierten Ballon, um mögliche Koronargefäßverlegungen bzw. Einengungen, die durch die Implantation auftreten könnten, auszuschließen (Haas 2013, Kenny 2011, Ringewald 2012).

Die Studienlage zeigt bei einer niedrigen interventionellen Komplikations- und Mortalitätsrate sehr vielversprechende mittelfristige Ergebnisse (Khambadkone 2005, Lurz 2008).

2.2.3. Hybridverfahren

In einem Hybridverfahren können die Therapiekonzepte, die chirurgisch oder interventionell im Einzelnen meist nicht möglich sind, durchführbar gemacht werden (Hjortdal 2002). Hierbei werden der operative Zugang und die operative Technik mit den kathetergestützten Technologien und Devices kombiniert (Menon 2008). Bhati und Kollegen waren 1972 die Ersten, die im Bereich der angeborenen Herzfehler einen solchen Kombinationseingriff, bei dem sowohl chirurgische als auch interventionelle Techniken verwendet werden, zur Behandlung eines offenen Ductus arteriosus beschrieben (Bhati 1972).

Bei dem Hybridverfahren zum Ersatz der Pulmonalklappe wird ein direkter, apikaler bzw. transventrikulärer Zugang zum Herz gewählt (Huber 2009, Godart 2009). In den ersten so durchgeführten Tierversuchen von Boudjemline und Kollegen sowie Godart und Kollegen wurde vor der Implantation eine Verengung des Truncus pulmonalis durch ein „Banding“ (Godart 2009) oder selbstexpandierende Metallringe (Boudjemline 2005) durchgeführt. So konnte der für die größenlimitierte Melody-Klappe zu große rechtsventrikuläre Ausflusstrakt entsprechend angepasst werden (Boudjemline 2005).

Eine weitere Methode bietet die „No-React® Injectable Pulmonic Valve“ (BioIntegral Surgical, Inc., Mississauga, ON, Canada, früher: Shelhigh Injectable Pulmonic valve System®; Shelhigh Inc, Union, NJ, USA), eine porcine Klappe in einem selbstexpandierbaren Nitinolstent umhüllt von einem Perikardpatch, die sowohl in kleinen als auch großen Größen erhältlich ist (Wattenwyl 2011). Die Klappe kann neben dem transventrikulären Zugang auch direkt über den Truncus pulmonalis implantiert werden, sodass keine myokardialen Schäden entstehen (Berdat 2006, Schreiber 2007, Dittrich 2008). Nach einer medianen Sternotomie wird die Klappe über ein Implantationsdevice direkt kardial implantiert, der kardiopulmonale Bypass ist so in vielen Fällen nicht notwendig (Schreiber 2007, Marianeschi 2008, Berdat 2006). Durch nach der Implantation angelegte Fixierungsnähte am Stent werden eine Dislokation und paravalvuläre Regurgitation verhindert (Berdat 2006).

Um eine komplette mediane Sternotomie möglichst zu vermeiden, beschreiben vereinzelte Case Reports alternative Zugangswege wie einen subxiphoidalen Zugang mit optionaler partieller unterer Thorakotomie (Ferrari 2009, Simpson 2011, Wattenwyl 2011) oder eine quere Minithorakotomie im dritten Interkostalraum (Dittrich 2008).

2.3. Vor- und Nachteile der derzeit verfügbaren Therapieoptionen

Der chirurgische Ansatz bietet vor allem auch bei komplexen angeborenen Herzfehlern eine suffiziente Therapiemöglichkeit (Sommer 2008) und ist deshalb nach wie vor bei den meisten angeborenen Herzfehlern die Therapie der Wahl (Bacha 2005, Hjortdal 2002). Bei intrakardialen Korrekturoperationen sind sowohl der kardiopulmonale Bypass als auch in einigen Fällen ein Kreislaufstillstand notwendig (Schmitz 2008). Nachteile hiervon sind das Auftreten von neurologischen Folgeerscheinungen, gegebenenfalls Organschäden sowie das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (Schmitz 2008, Bellinger 1999, Allan 2010, Madhok 2006, Casey 1993, Ferry 1990).

Patienten mit angeborenen Herzfehlern benötigen trotz initialer Korrektur oder palliativer Operation häufig mehrere Reoperationen in ihrem Leben (Coats 2005). Neben der erhöhten operativen Mortalitätsrate (Mertens 2004) sind diese auch mit einem höheren Risiko für Blutungen, Infektionen und kardialen Schäden verbunden (Khambadkone 2004, Ringewald 2012, Follis 1999), sodass grundsätzlich ein weniger invasiver Eingriff immer wünschenswert ist (Coats 2005, McElhinney 2013).

Die von Bonhoeffer entwickelte Methode zur perkutanen Implantation einer in einem Stent fixierten Klappe in Pulmonalklappenposition über einen venösen Zugang bietet dies (Bonhoeffer 2000a, Bonhoeffer 2000b). Da ein offener chirurgischer Eingriff so vermieden werden kann, werden die damit zusammenhängenden, vorgenannten Risiken umgangen (Ringewald 2012). Zusätzlich ist bei einem perkutanen Pulmonalklappenersatz im Vergleich zu einem chirurgischen Klappenersatz die Dauer von Krankenhausaufenthalt und Rehabilitation verkürzt (Ringewald 2012). Kardiopulmonaler Bypass und die damit verbundenen Folgen und Komplikationen werden durch diese Art von Eingriff vermieden (Ringewald 2012, Khambadkone 2004).

Limitationen der perkutanen Pulmonalklappenimplantation sind kleine Patientengröße, schwieriger oder zu kleiner venöser Zugang, Device-Zugang-Größendiskrepanz sowie ein

stark verwinkelter und verworrener Zugangsweg, gerade nach Korrekturoperationen von kongenitalen Herzfehlern (Bacha 2005, Huber 2009, Schmitz 2008, Khambadkone 2004, Boudjemline 2005). Zusätzlich kann es beim Überwinden der Atrioventrikularklappe zu Chordaeverletzungen und „Impingement“ sowie vor allem bei der Verwendung von großen Implantationssystemen bei kleinen Kindern zu Rhythmusstörungen und hämodynamischer Instabilität kommen (Bacha 2005).

Auch wenn in der Literatur die Komplikationsrate als niedrig beschrieben wird (Lurz 2008), so hat das Auftreten von Komplikation wie Klappendislokation, Homograftruptur mit fulminanter Blutung und Koronararterienkompression doch in den meisten Fällen eine offene Notoperation mit gegebenenfalls Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zur Folge (Kostolny 2008, Khambadkone 2005). Weitere mögliche Komplikationen sind Stentfraktur und Stentembolisation (Khambadkone 2005, Lurz 2008).

Bei einer Hybridprozedur werden sowohl chirurgische als auch interventionelle Techniken zur Behandlung kombiniert (Hjortdal 2002). Dies ermöglicht die Durchführbarkeit komplexer Eingriffe, die nur chirurgisch oder nur interventionell wahrscheinlich nicht durchführbar wären (Hjortdal 2002). Ziel ist es, Trauma und Risiko des Eingriffs zu verringern und damit das Outcome zu verbessern (Hjortdal 2002, Bacha 2005, Schmitz 2008). Zusätzlich kann die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses vermieden oder zumindest reduziert werden und so noch kleinere Schnitte für den direkten Zugangsweg möglich machen (Schmitz 2008, Huber 2009, Bacha 2005).

Beim Pulmonalklappenersatz wird auf diese Art ein optimaler Zugang chirurgisch vorbereitet, sodass die Intervention unter idealen Bedingungen ablaufen kann (Schmitz 2008). Mit dem direkten Zugang zum Herzen bestehen keine Limitationen bezüglich Patientengröße oder venöser Zugangsgröße, auch ein verwinkelter verworrener Zugangsweg kann über die direkte intrakardiale Implantation umgangen werden (Huber 2009, Boudjemline 2005, Godart 2009). Selbst beim Auftreten von Komplikationen bietet das Hybridverfahren Vorteile, da zum einen die Herz-Lungen-Maschine gegebenenfalls schneller angeschlossen werden kann (Boudjemline 2005), zum anderen eine notwendige Notfalloperation unter Umständen auch über einen Hybridzugang durchgeführt werden könnte (Berman 2012).

2.4. Zielsetzung der Arbeit

Die vorangehenden Abschnitte haben dargelegt, dass die Behandlung von Pulmonalklappen-
vitien aufgrund von angeborenen Herzfehlern trotz suffizienter chirurgischer und interventio-
neller Therapiemöglichkeiten noch nicht ideal ist. Hybrideingriffe bieten hier neue Optionen.

Ziel dieser Dissertation ist es, im akuten Großtierversuch am Schweinmodell verschiedene
Zugangswege für den pulmonalen Klappenersatz mit Hybridtechnik zu evaluieren, um so die
chronische Versuchsreihe zu ermöglichen.

Es werden neben diversen Zugangswegen auch Stentsorten und Klappenarten sowie die zu-
gehörigen Implantationstechniken getestet und verglichen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Material

3.1.1. Tiermodell

3.1.1.1. Versuchstiere

Für die Versuchsreihe wurden 13 Hausschweine der Deutschen Landrasse und Kreuzungen mit dieser, beiderlei Geschlechts, 3 bis 4 Monate alt und von durchschnittlich 35,2 kg Körpergewicht (zwischen 25,5 kg und 41,5 kg) verwendet. Aufgrund der anatomischen und hämodynamischen Ähnlichkeit des Schweines mit dem Menschen – gerade in Bezug auf kardiovaskuläre Strukturen – ist dies ein ideales Tiermodell (Smerup 2004, Elmadhun 2013).

Über das Lehr- und Versuchsgut der Ludwig-Maximilians-Universität München in Oberschleißheim konnten die Versuchstiere bezogen werden. Die Versuche selbst wurden am Institut für Chirurgische Forschung im Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Versuchsreihe ist durch den Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes (Stand 2007) von der Regierung Oberbayerns und der Ethik-Kommission genehmigt worden (Tierversuchsantragsnummer: AZ 55.2-1-54-2531-142-08).



Abbildung 6: Hausschweine

3.1.1.2. Stallung und Haltung

Präoperativ waren die Versuchstiere im Tierstall des Institutes für Chirurgische Forschung untergebracht. Die Tierboxen hatten eine Größe von 1,5 m × 2,0 m, zu welcher jeweils noch ein zusätzlicher unbedachter Auslauf von 4,0 m × 4,0 m gehörte. Die im Stall vorherrschende Temperatur lag zwischen 22 und 24°C bei einer im Mittel bei 24 % liegenden Luftfeuchtigkeit. Pro Box wurden immer zwei Tiere untergebracht. Sie bekamen einmal pro Tag ein für Hauschweine geeignetes Pelletfutter (ssniff® Schweine-Standarddiät, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland) sowie Wasser ad libitum. Vor dem Versuch wurde bei dem jeweiligen Versuchstier ein 12-stündiger Nahrungsentzug eingehalten, der freie Zugang zu Wasser war weiterhin gewährleistet.

3.1.2. Technische Hilfsmittel

3.1.2.1. Durchleuchtung

Der gesamte Implantationsvorgang der gestenteten Klappe wurde unter fluoroskopischer Sicht mittels C-Bogen (EXPOSCOP 8000; Ziehm GmbH, Nürnberg, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurden zum einen Einzelbilder, zum anderen Filmsequenzen gesichert, um die erfolgte Implantation zu dokumentieren.

3.1.2.2. Echokardiographie

Als weitere Visualisierungsmöglichkeit wurde das Echokardiographiegerät SONOS 5500 (Hewlett-Packard Company, Andover, MA, USA) mit einer Ultraschallsonde im Frequenzbereich von 2 bis 4 MHz (s4; Philips Healthcare, Andover, MA, USA) für den Ultraschall präoperativ sowie auch eine Ultraschallsonde mit einem Frequenzbereich von 5 bis 12 MHz (s12; Philips Healthcare, Andover, MA, USA) für die Echokardiographie direkt am Herzen genutzt.

3.1.3. Implantate

3.1.3.1. Stents

3.1.3.1.1. Ballonexpandierbare Stents

Für die Versuche wurde der Metallstent VascuStar (Manemed, Bonn, Deutschland) in verschiedenen Längen verwendet: Modell 26xl, Modell 30xl, Modell 39xxl. Es handelt sich hierbei um rohrgeschnittene ballonexpandierbare Stents bestehend aus einer Kobalt-Chrom-Legierung (MP35N).

3.1.3.1.2. Selbstexpandierbare Stents

Bei den ebenfalls verwendeten Stents aus Nitinol handelt es sich um eine Nickel-Titan-Legierung, die zu den Formgedächtnislegierungen gehört (Barras 2000). Mit hoher Erhitzung kann der Legierung eine Form gegeben werden; bei Raumtemperatur ist das Material flexibel und sehr biegsam und kehrt nach manueller Verformung immer wieder in die vorgegebene Form zurück (Barras 2000). Für die Versuche wurden zwei selbstexpandierbare Nitinolstents mit unterschiedlichen Durchmessern verwendet.

3.1.3.2. Klappen

3.1.3.2.1. Bovine Jugularvenenklappe

Für die Herstellung der zur Implantation verwendeten Grafts wurden verschiedene Klappen eingesetzt, unter anderem in Formaldehyd eingelegte bovine Jugularvenenklappen. Nach Entfernen von überschüssigem Gewebe und etwas Adventitia konnte die Klappe manuell mit Einzelknopfnähten (6-0 Prolene; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) an den Metallstreben des dilatierten Stents festgenäht werden.

3.1.3.2.2. Bovine Perikardklappe

Ebenfalls verwendet wurden ausgemusterte Klappen von Sorin (früher: Sorin S.p.A., Saluggia, VC, Italien; jetzt gemeinsam mit Cyberonics Inc.: LivaNova PLC, London, United Kingdom),

zum einen das Modell Pericarbon Freedom SOLO, zum anderen das Modell Pericarbon Freedom Stentless. Beide Klappen sind aus bovinem Perikard und werden normalerweise für den chirurgischen gerüstfreien Aortenklappenersatz genutzt. Die Klappen wurden falls nötig erst zurechtgeschnitten und dann jeweils manuell mittels zirkulär entlang dem Randperikard angeordneten 6-0 Prolene Einzelknopfnähten an den Verstrebungen des dilatierten Stents fixiert.

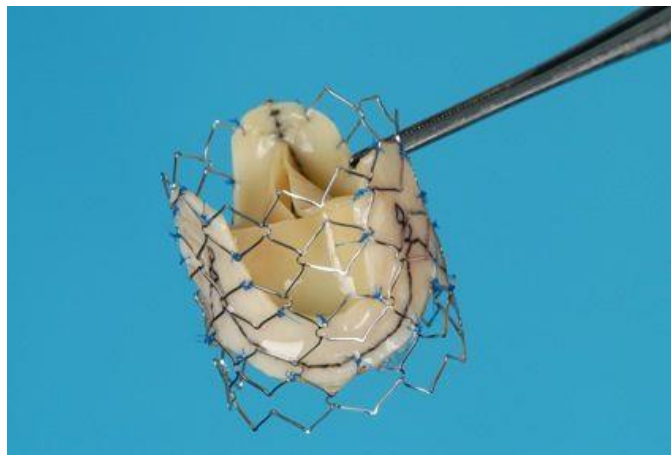


Abbildung 7: Ausgemusterte Sorin Pericarbon Freedom SOLO-Klappe manuell eingenäht in einen ballonexpandierbaren Stent

3.1.3.2.3. Gesprühte Polyurethanklappe

Bei der dritten verwendeten Klappenart handelte es sich um eine gesprühte Polyurethanklappe. Gemeinsam mit dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik Denkendorf sowie der Forschungsgruppe von Dr. Ing. Bassil Akra wurde ein neuartiges Verfahren zur Polyurethanklappenherstellung entwickelt (Patent DE 28 06 030 C2) (Thierfelder 2013).

Zusammengefasst wurde zunächst ein Gipsabdruck einer Aortenklappe gefertigt und anschließend davon eine aus Metall bestehende Sprühhvorrichtung hergestellt, anhand deren die Polyurethanklappe gesprüht werden konnte. Die fertige Klappe wurde zugeschnitten und mit Hilfe von 6-0 Prolenefäden an den Streben des Stents festgenäht. Zusätzlich fanden auch in den Stent eingesprühte Polyurethanklappen Verwendung.

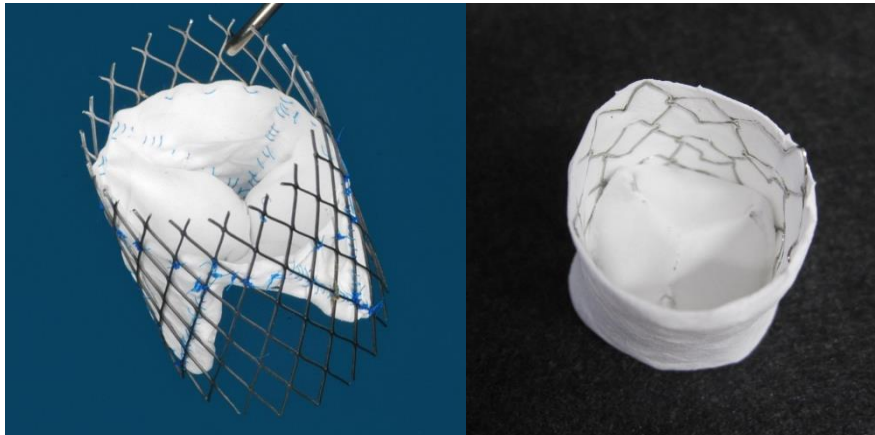


Abbildung 8: Gesprühte Polyurethanklappe; links: eingenäht in Nitinolstent; rechts: eingesprüht in ballonexpandierbaren Stent

3.2. Versuchsdesign

Die Versuche liefen nach folgendem Verlaufsschema ab:

Präimplantation	Untersuchung	Rechtsherzkatheter Blutgasanalyse
		Wahl des Zugangswegs
	Untersuchung	Echokardiographie
	Verfahren	Sternotomie/ Thorakotomie
	Untersuchung	Echokardiographie am offenen Herzen
		Wahl des Grafts
	Verfahren	Implantationsvorgang
Postimplantation	Untersuchung	Rechtsherzkatheter Blutgasanalyse Postimplantations-Echokardiographie am offenen Herzen
	Verfahren	Explantation

Tabelle 1: Versuchsdesign-Schema

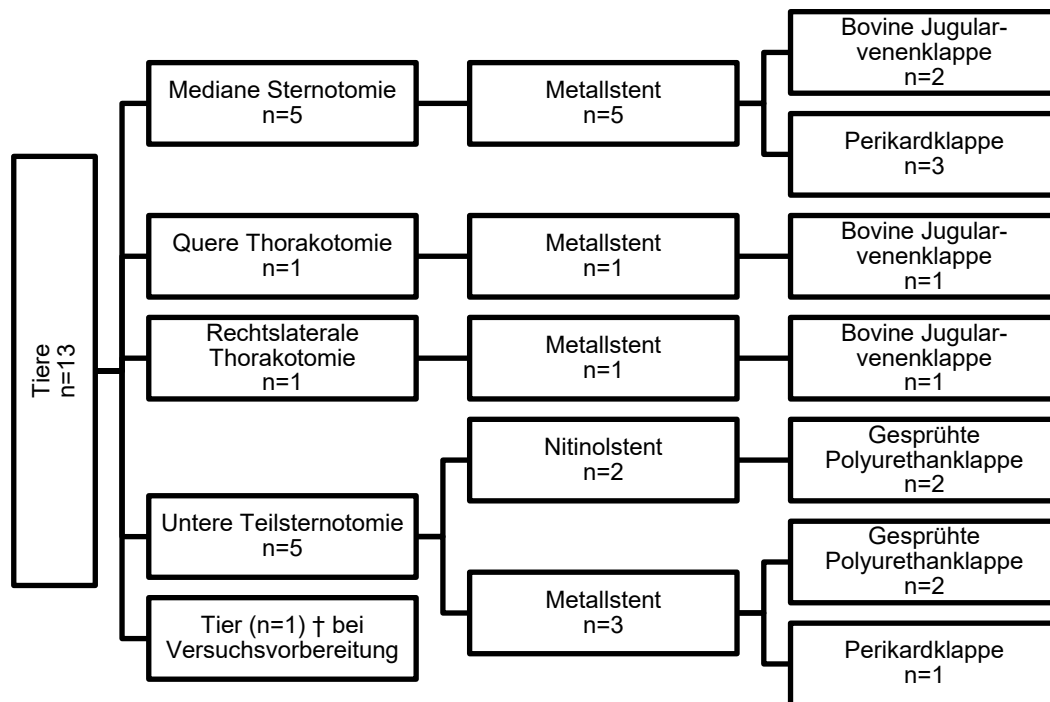


Abbildung 9: Implantationsübersicht

3.3. Versuchsdurchführung

3.3.1. Anästhesie

3.3.1.1. Narkoseeinleitung

Die Einleitung der Vollnarkose wurde mit 2 bis 10 mg/kg Körpergewicht (KG) des Neuroleptikums Azaperon (Stresnil®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), 10 bis 15 mg/kg KG des dissoziativen Anästhetikums Ketamin (Ketamin Inresa 10 ml, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) und 0,5 bis 1 mg des Anticholinergikums Atropinsulfat (Atropinsulfat B.Braun 0,5 mg/ml, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurde dem Versuchstier nach entsprechender Nahrungskarenz eine intramuskuläre Bolusinjektion in den lateralen Musculus trapezius bzw. den Musculus rhomboideus verabreicht. Mit dem Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurden das Gewicht des Versuchstieres erfasst und venöse Zugänge in die Venae auriculares gelegt. Anschließend folgte die intravenöse Gabe von 0,1 mg/kg KG des Benzodiazepins Midazolam (Midazolam-ratiopharm® 15 mg/3 ml, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland). Nach der Rasur von Operationsfeld, Zugangsbereich der Halsgefäße sowie der EKG-Elektrodenfixierungsstellen wurde mit einer intravenösen Bolusgabe von 1,5 bis 2 mg/kg KG des Hypnotikums Propofol (Propofol 2 %

(20 mg/1 ml) MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Deutschland) und bis zu 0,02 mg/kg KG des Analgetikums Fentanyl (Fentanyl®-Janssen 0,5 mg, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) die Endotrachealintubation durchgeführt. Die Lage des Tubus (ID 6/6,5; Lo-Contour™ Magill, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) wurde auskultatorisch über die Belüftung der Lunge überprüft, dieser dann fixiert und an die Beatmungsmaschine (Servo Ventilator Sweden 900D; Siemens-Elema AB, Solna, Schweden; Verdampfer Maquet; Siemens-Elema AB, Solna, Schweden) angeschlossen.

3.3.1.2. Beatmung

Nach Anschluss des Tubus an die Beatmungsmaschine wurde das Versuchstier zuerst mit 100 % Sauerstoff beatmet und dann, sobald die Sättigung sich normalisiert hatte, der prozentuale Sauerstoffgehalt langsam verringert, sodass das Tier während des Versuchs mit einem Sauerstoff-Druckluft-Gemisch von circa 45 % zu 55 % versorgt wurde.

Die Beatmung verlief volumenkontrolliert mit einem eingestellten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von circa 4 mmHg und einer Respirationsfrequenz von um die 22 /min, wobei diese sowie auch der Sauerstoffgehalt der Beatmungsluft und das inspiratorische Minutenvolumen abhängig vom Beatmungsdruck (zwischen 18 bis 22 mmHg) und den regelmäßig durchgeführten Kontrollen von arteriellem $p\text{CO}_2$ -, $p\text{O}_2$ -, und pH-Wert mittels Blutgasanalyse (Ciba Corning 860; Chiron Diagnostics GmbH, Fernwald, Deutschland) angepasst wurden.

3.3.1.3. Narkoseaufrechterhaltung

Während des gesamten Versuchs wurde die Narkose mittels Dauerperfusion von 4 bis 10 mg/kg KG/h Propofol, 0,045 mg/kg KG/h Fentanyl und als Schutz vor ventrikulären Arrhythmien 20 mg/kg KG/d Amiodaron (Amiodaron 150 mg i.v., CARINOPHARM GmbH, Elze, Deutschland) aufrechterhalten. Anhand des Reflexstatus und der Vitalparameter wurde die Narkosetiefe überwacht und beurteilt, sodass die Dosierung von Propofol und Fentanyl gegebenenfalls angepasst werden konnte. Die Flüssigkeitssubstitution erfolgte über eine mit Magnesium (Magnesiocard® i.v., Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co.KG, Tutzing, Deutschland) angereicherte Natriumchloridlösung (Isotone Kochsalz-Lösung 0,9 % Braun, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Bei größeren Volumenverlusten wurde stattdessen

kurzzeitig der Plasmaexpander Hydroxyethylstärke 6 % (Voluven®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) nach Bedarf verwendet.

Zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse wurden dem Versuchstier vor der Präparation der Halsgefäße 5000 IE Heparin (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland), vor der Thorakotomie nochmals 10.000 IE Heparin und 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin® i.v. 500 mg, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) intravenös verabreicht. Zusätzlich erhielt es noch 4 mg des Muskelrelaxans Pancuroniumbromid (Pancuronium Inresa 4 mg 2 ml, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland).

3.3.2. Monitoring und hämodynamische Messungen

Während des gesamten Versuchs wurden die Vitalparameter kontrolliert. Am Anästhesiemonitor (SIRECUST 1281; SIEMENS Medical Electronics, Inc., Danvers, MA, USA) konnte über ein 4-Polkabel und Klebeelektroden ein EKG abgeleitet werden und somit die Herztätigkeit und Pulsfrequenz überprüft werden. Mit Hilfe eines am Ringelschwanz befestigten Pulsoxymeters wurde die Sauerstoffsättigung und mit einer rektalen Sonde die Temperatur kontinuierlich überwacht. Wie schon in 3.3.1.2. Beatmung erwähnt, erfolgten zur kontinuierlichen Überprüfung der Beatmung in regelmäßigen Abständen arterielle Blutgasanalysen.

Für die invasive Blutdruckmessung sowie die hämodynamische Überwachung wurden die Arteria carotis externa und die Vena jugularis interna kanüliert.

Dazu wurde das Versuchstier in Rückenlage gebracht und entlang des sich durch die Haut abzeichnenden Musculus sternocephalicus eine circa 3 cm lange Hautinzision gesetzt. Nach der Darstellung des Muskels wurde medial die Arterie und lateral die Vene erst aufgesucht, dann jeweils freipräpariert, inzidiert und via Seldinger-Technik eine vorher mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung durchgespülte 7-F- (Radifocus® Introducer II Fr.7; Terumo Corporation, Tokyo, Japan) bzw. 11-F- (Radifocus® Introducer II Fr.11; Terumo Corporation, Tokyo, Japan) Schleuse eingeführt.

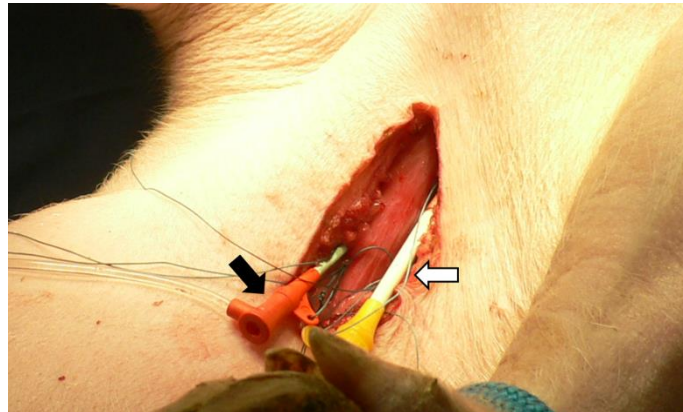


Abbildung 10: Schleusenlage am Versuchstier; schwarzer Pfeil: arterielle 7-F-Schleuse, weißer Pfeil: venöse 11-F-Schleuse

Anschließend wurde an die arterielle Schleuse ein ebenfalls mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung durchgespülter Druckwandler (DTXPlus™; Becton Dickinson Critical Care Systems Pte Ltd, Singapur) angeschlossen, dieser auf Herzhöhe angebracht und auf null abgeglichen. Durch die Verbindung mit dem Anästhesiemonitor konnte so vom arteriellen Ast kontinuierlich der systolische, Mittel- und diastolische Druck abgelesen werden und über die arterielle Schleuse auch direkt Blutproben zur Durchführung einer arteriellen Blutgasanalyse entnommen werden.

Hämodynamische Messungen am rechten Herzen waren über die venöse Schleuse mit Hilfe eines Swan-Ganz-Katheters (Criticath™ SP5107 TD Catheter; Becton Dickinson Critical Care Systems Pte Ltd, Singapur) möglich. Dieser wurde über einen Druckwandler mit dem Anästhesiemonitor verbunden, mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung durchgespült und auf null abgeglichen. Abhängig von der intrakardialen Lage des Katheters konnten dann der zentralvenöse Druck, der rechtsventrikuläre Druck, der pulmonalarterielle Druck oder der Kapillarverschlusdruck gemessen bzw. am Monitor abgelesen werden. Zusätzlich erfolgte an den entsprechenden Stellen eine zielgenaue Blutentnahme zur Durchführung einer Blutgasanalyse. Anschließend wurde der Swan-Ganz-Katheter zur kontinuierlichen Überwachung in der oberen Hohlvene belassen, um den zentralen Venendruck ablesen zu können.

3.3.3. Zugangswege

3.3.3.1. Mediane Sternotomie

Bei dem Zugangsweg der medianen Sternotomie wurde das Versuchstier in Rückenlagerung platziert und die Vorderläufe fixiert. Nach dem Setzen einer circa 20 cm langen am Sternum mittig zwischen den Musculi pectorali profundi verlaufenden Inzision, folgte erst die Blutstillung und dann mit der Knochensäge die Öffnung des kompletten Thorax. Mit Hilfe eines Thoraxspreizers konnte der Operationssitus offengehalten werden. Das Perikard wurde eröffnet und mittels drei Perikardhochnähten (3-0 Ethibond; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) so fixiert, dass der rechte Ventrikel leicht erhaben und gut zugänglich zu liegen kam. Anschließend wurden die Punktions- und somit Zugangsstelle zum rechten Ventrikel gewählt – möglichst nahe am Margo acutus für eine maximale Wegstrecke zwischen Implantationsbesteckeintrittsstelle und Pulmonalklappenanulus – und hier dann zwei teflonarmierte U-Nähte (3-0 Prolene) mit zusätzlichen Tourniquets (Tourniquet Kit; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) angelegt. Um bei der Implantation unter Durchleuchtung den Pulmonalklappenanulus leichter identifizieren zu können, wurde anschließend noch ein aus einem röntgendichten Streifen einer Kompressorgefertiges Bändchen mit zwei Einzelknopfnähten 6-0 Prolene im entsprechenden Bereich festgenäht.

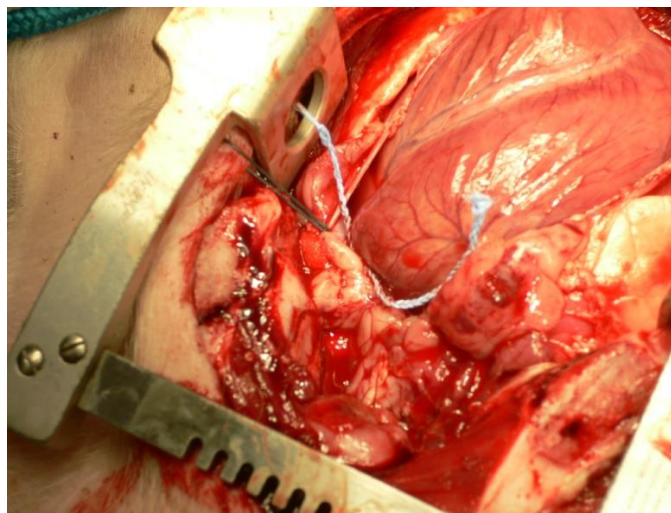


Abbildung 11: Übersicht Operationssitus bei der medianen Sternotomie; Markierung des Pulmonalklappenanulus mit Hilfe eines festgenähten röntgendichten Bändchens (hellblau)

3.3.3.2. Quere Thorakotomie

Für die quere Thorakotomie wurde das Versuchstier in Rückenlage gebracht und die Vorderläufe seitlich fixiert. Nach einer 20 cm langen quer verlaufenden Hautinzision am kaudalen Ansatz der Vorderläufe wurde zunächst der Musculus pectoralis profundus mit dem Elektrokauter durchtrennt. Anschließend folgte die Freipräparation und Durchtrennung der Interkostalmuskulatur und das quere Durchsägen des Sternums. Nach Präparation und Legierung von Arteria und Vena thoracica interna wurde der Thoraxspreizer eingelegt, die untere Muskelschicht Musculus transversus thoracis durchtrennt und das Perikard eröffnet. Die Darstellung des rechten Ventrikels erfolgte über zwei auf der rechten Seite angelegte Hochnähte mit 3-0 Ethibond. Zusätzlich wurden noch zwei teflonarmierte U-Nähte (3-0 Prolene) mit zusätzlichen Tourniquets zur Vorbereitung der Ventrikelpunktion nahe dem Margo acutus gesetzt.

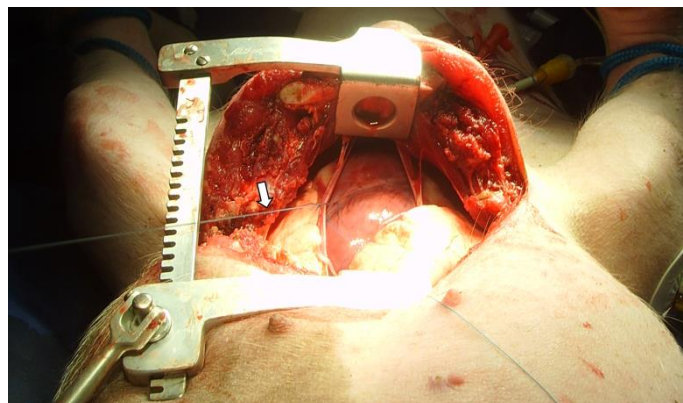


Abbildung 12: Übersicht Operationssitus; Zugangsweg quere Thorakotomie, weißer Pfeil: Perikardhochnaht

3.3.3.3. Rechtslaterale Thorakotomie

Für die rechtslaterale Thorakotomie wurde das Schwein halb seitlich liegend, mit dem rechten vorderen Lauf nach vorne fixiert, gelagert. Ein circa 15 cm langer, L-förmiger Hautschnitt wurde entlang der Oberkante der 5. Rippe gesetzt. Die Zugangspräparation erfolgte mit einem Elektrokauter jeweils muskelschichtweise: Musculus serratus ventralis thoracis, Musculus pectoralis profundus und ventrale Teile des Musculus obliquus externus und Musculus rectus abdominis, dann die Zwischenrippenmuskulatur und schließlich der Musculus transversus thoracis. Zur Vermeidung von Blutungen wurden die Arteria und Vena thoracica interna aufgesucht und legiert. Mit Einlegen des Thoraxspreizers zwischen die 4. und 5. Rippe wurde die rechte

Pleura eröffnet und der rechte Lungenflügel mit Kompressen zur Seite geschoben. Nach der Perikarderöffnung erfolgten jeweils rechts und links des Herzens die Anlage einer Hochnaht mit 3-0 Ethibond sowie die Anbringung von zwei teflonarmierten U-Nähten mit zusätzlichen Tourniquets zur Punktionsvorbereitung am rechten Ventrikel.

3.3.3.4. Untere Teilsternotomie

Zu Beginn der Operation wurde das Versuchstier in Rückenlage gebracht und die Vorderläufe seitlich fixiert. Die Hautinzision verlief mittig circa 16 cm lang über die kaudalen drei Viertel des Sternums und sparte den sich nach außen vorwölbenden kranialen Teil des Brustbeines aus. Nach der Blutstillung erfolgte die Eröffnung des Thorax mit der Knochensäge, wobei nur drei Viertel des Sternums längs durchgesägt wurden. Der kraniale Teil, welcher morphologisch besonders verdickt und keilförmig nach außen und in die Tiefe ragt, wurde belassen, sodass die Stabilität des Schultergürtels weiterhin gewährleistet war. Dem Einsetzen des Thoraxspreizers folgte die Perikarderöffnung und das Anlegen zweier Hochnähte mit 3-0 Ethibond zur idealen Darstellung des rechten Ventrikels. Ferner wurden anschließend zur Punktionsvorbereitung noch die beiden teflonarmierten U-Nähte (3-0 Prolene) mit zusätzlichen Tourniquets nahe des Margo acutus platziert und, um später unter Durchleuchtung den Pulmonalklappenannulus leichter identifizieren zu können, ein röntgendichtes Bändchen mit drei Einzelknopfnähten 6-0 Prolene an diesem festgenäht.

3.3.4. Implantation

3.3.4.1. Implantationsbesteck

Die Implantation der im ballonexpandierbaren Stent fixierten Klappe an Pulmonalkappenposition erfolgte mit Hilfe des Ascendra transapikalen Platzierungssystems von Edwards (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA) in der Größe 23 mm und 26 mm.

Für den Implantationsvorgang selbst wurden das Ascendra Einführschleusen-Set mit Dilator (1) und Einführschleuse (2) sowie der Ascendra Ballonkatheter (3) und dazugehörige Inflationsspritze (4) verwendet.

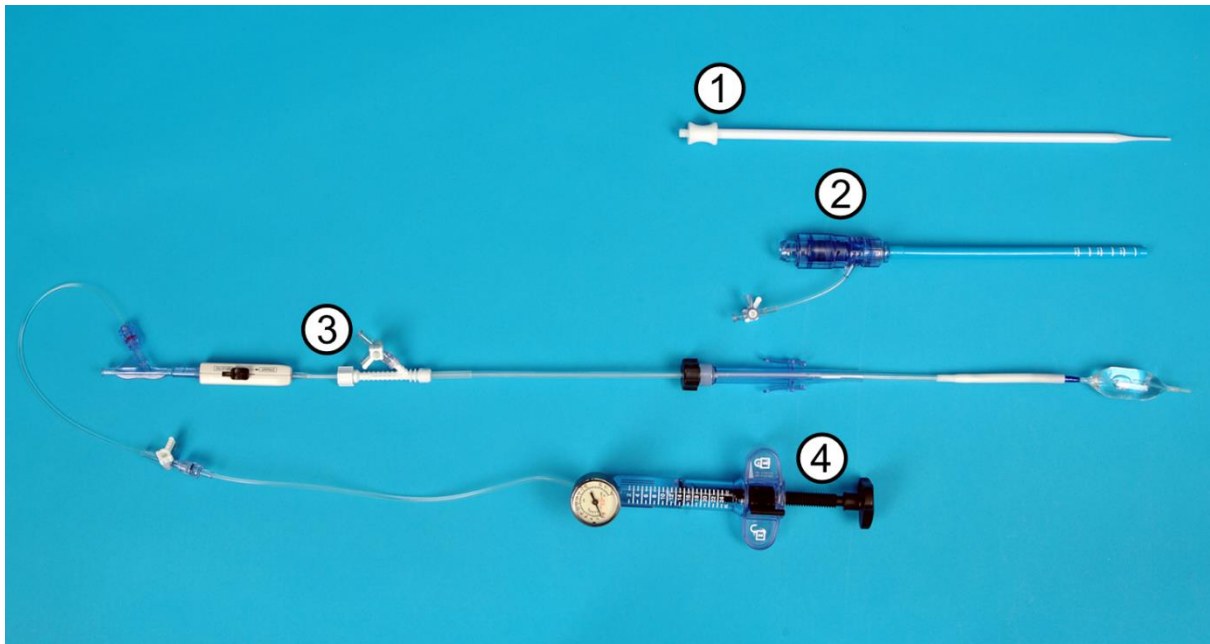


Abbildung 13: Übersicht des verwendeten Ascendra transapikalen Platzierungssystems von Edwards; (1): Dilator, (2): Einführschleuse, (3): Ballonkatheter, (4): Inflationsspritze

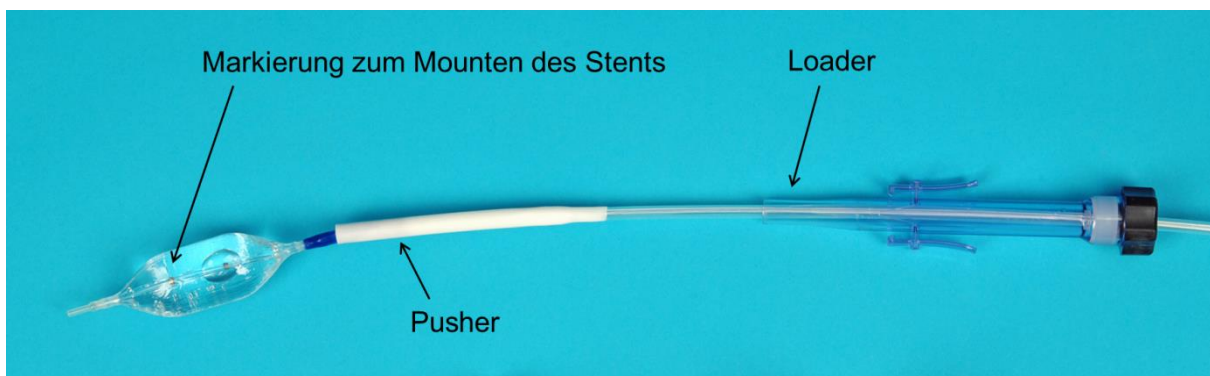


Abbildung 14: Distales Ende des Ballonkatheters des Ascendra transapikalen Platzierungssystems von Edwards (vergrößert dargestellt)

3.3.4.2. Implantationstechnik

Vor dem Implantationsvorgang wurde die gestentete Klappe auf dem ungefüllten Ballon des Ballonkatheters platziert. Die Position auf dem Ballon zwischen den beiden röntgenundurchlässigen Markierungen musste dabei eingehalten werden. Durchgeführt wurde dies mit Hilfe des Edwards Crimpers (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA).



Abbildung 15: Crimpvorgang der im Stent fixierten Klappe platziert auf dem Ballonkatheter mit Hilfe des Crimpers von Edwards

So konnte der aufgedehnte Stent gleichmäßig zusammengedrückt werden, um durch die Ascendra Einführschleuse zu passen. Der Pusher wurde bis an den Rand des Stents vorgeschoben, um ein Zurückgleiten der Klappe während des Einführens zu verhindern. Dann konnte darüber der Loader geschoben werden. Der Ballonkatheter wurde direkt auch mit der gefüllten Inflationsspritze verbunden, um das zeitnahe Dilatieren des Ballons zu sichern.

Bei der Implantation wurde die Führung des Implantationsbestecks über Führungsdrähte gewährleistet. Es wurde zuerst das Ascendra Einführschleusen-Set zur Zugangsdilatation verwendet, dann der Dilator entfernt und der Ascendra Ballonkatheter mit der gemounteten gestenteten Klappe in die Ascendra Einführschleuse eingebracht. Dabei wurde der bewegliche Loader an der Einführschleuse festgeklickt und der Ballonkatheter weiter vorgeschoben. Für den Implantationsvorgang selbst wurde der Pusher zurückgezogen und der Ballon und damit die gestentete Klappe dann mit der Inflationsspritze dilatiert.

3.3.4.3. Implantationsverfahren

3.3.4.3.1. Implantation ballonexpandierbarer Stent

3.3.4.3.1.1. Vorbereitung

Vor der Implantation wurde die gestentete Klappe auf dem deflatierten Ballon des Ballonkatheters auf die richtige Größe gecrimpt. Dabei war zum einen die korrekte Orientierung der

Klappe in Bezug zur Blutstromrichtung nach der Implantation wichtig, zum anderen die richtige Lokalisation der Klappe auf dem Ballon, zwischen den beiden röntgendichten Markierungen, damit die Implantation unter fluoroskopischer Sicht reibungslos ablaufen konnte.



Abbildung 16: Gestentete Klappe auf deflatiertem Ballon des Ballonkatheters von Edwards gecrimpt

3.3.4.3.1.2. Implantationsvorgang

Vor der Implantation wurden alle Schleusen- und Katheterlumen sowie ins Herz eingeführten Drähte mit heparinisierter 0,9 %iger Natriumchloridlösung gespült.

Der gesamte Implantationsvorgang verlief unter Durchleuchtungskontrolle. Vor Implantationsbeginn wurde direkt am Herzen eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt, um die exakte Lage und Größe der Pulmonalklappe zu bestimmen.

Nach einem in 3.3.3. Zugangswege beschriebenen gewählten Zugangsweg wurde der offen zugängliche rechte Ventrikel möglichst distal des Pulmonalklappenanulus nahe des Margo acutus im mit vorgelegten U-Nähten bestimmten Bereich mit einer Kanüle punktiert, via Seldinger-Technik eine 7-F-Schleuse platziert und über diese unter Durchleuchtung ein Führungsdraht (Radifocus® Guide Wire; Terumo Europe N.V., Leuven, Belgien) in die rechte oder linke Arteria pulmonalis eingebracht.

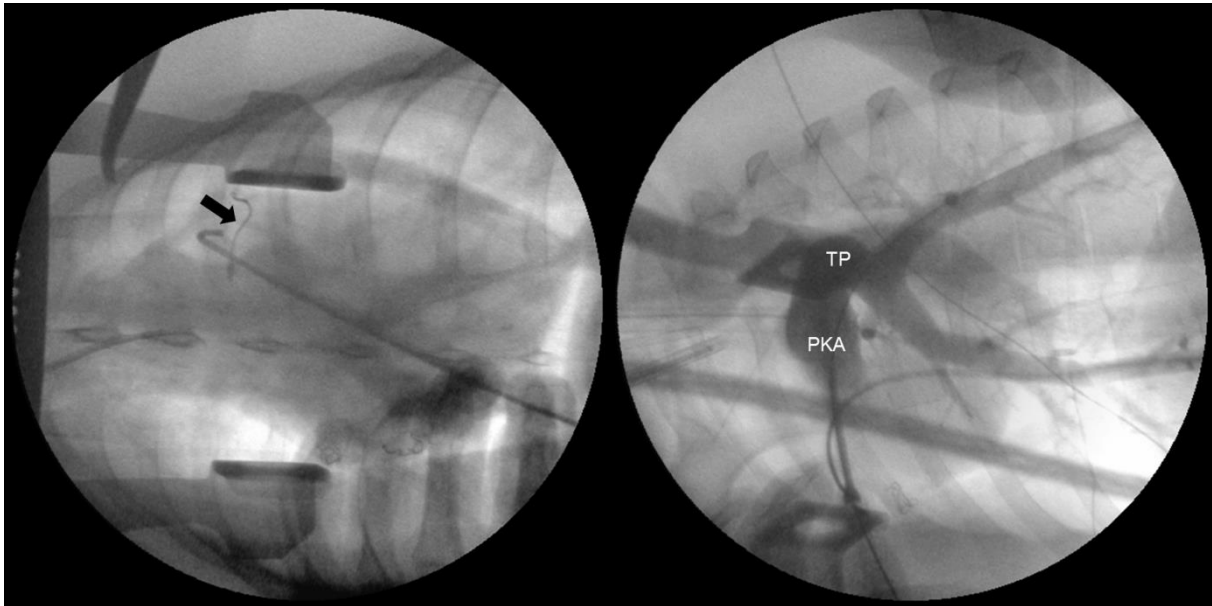


Abbildung 17: Durchleuchtung vor der Klappenimplantation; links: schwarzer Pfeil: röntgendichtes Bändchen im Bereich des Pulmonalklappenannulus; rechts: Darstellung der Pulmonalarterien, TP: Truncus pulmonalis, PKA: Pulmonalklappenannulus

Anschließend wurde darüber dann ein Judkins-Katheter (JR4; Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA) platziert, über den zum einem zur Identifizierung des Pulmonalklappenannulus und der Pulmonalarterien das Kontrastmittel Iomeprol (IMERON® 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) in verdünnter Form (Kontrastmittel - 0,9 %ige NaCl-Lösung im Verhältnis 1:2) appliziert und zum anderen der Führungsdraht gegen einen Extra Stiff Wire (Amplatz Extra Stiff Wire Guide; Cook Inc., Bloomington, IN, USA) ausgetauscht wurde.

Daraufhin folgte der Wechsel der 7-F-Schleuse über den Extra Stiff Wire gegen das Einführschleusen-Set. Der Dilatator wurde entfernt und darauf geachtet, dass sich die Einführschleuse weiterhin 2 bis 4 cm tief im rechten Ventrikel befand. Mit Hilfe der Einführschleuse konnte über den Extra Stiff Wire der Ballonkatheter eingebracht und die auf dem Ballonkatheter gemountete gestentete Klappe mittig auf Höhe des Pulmonalklappenannulus platziert werden.



Abbildung 18: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung des platzierten Stents mit Klappe vor der Dilatation

Nach dem Zurückziehen des Pushers zur Freilegung des Ballons wurden im nächsten Schritt mit Hilfe der mit verdünntem Kontrastmittel (Kontrastmittel - 0,9 %ige NaCl-Lösung im Verhältnis 1:2) gefüllten Inflationsspritze bis zu 4 atm aufgebaut, um den Ballon und damit den Stent zu dilatieren und so die gestentete Klappe in Pulmonalklappenposition zu platzieren. Der Dilatation folgten daraufhin die rasche Entleerung des Ballons sowie das Entfernen von Ballonkatheter und Implantationsschleuse.

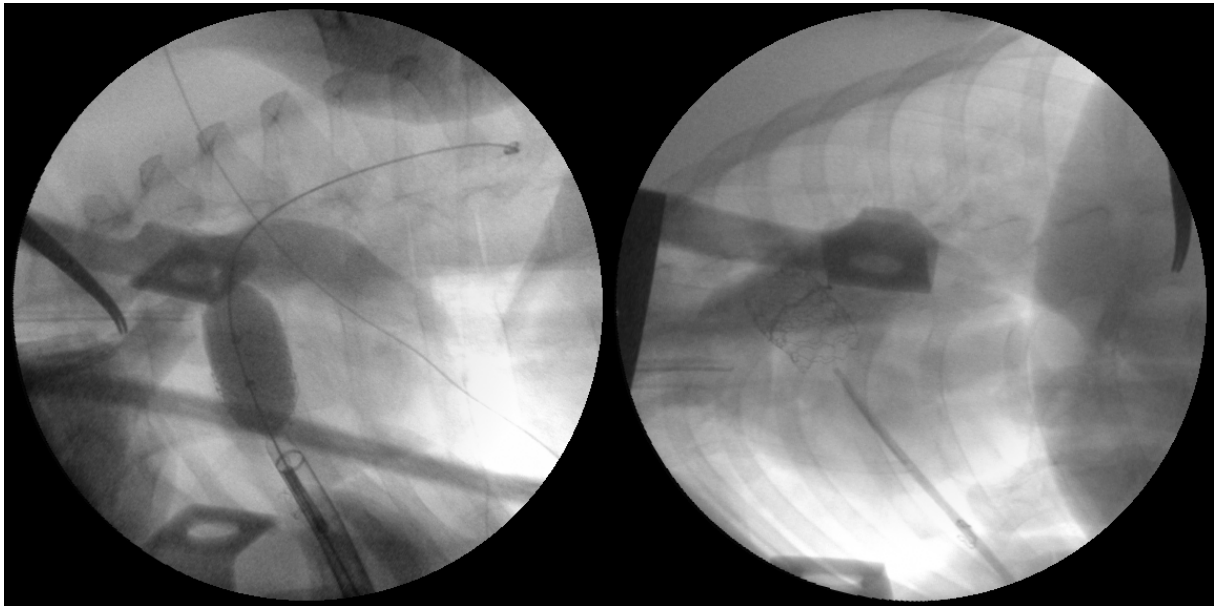


Abbildung 19: links: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung der Ballon- und damit Stentdilataion zur Klappenimplantation; rechts: Durchleuchtung nach der Klappenimplantation: Darstellung des platzierten Stents im Bereich des röntgendichten Bändchens (Pulmonalklappenanulus)

Über den Extra Stiff Wire wurde nach der Implantation noch eine 7-F-Schleuse bzw. ein Judkins-Katheter eingeführt, sodass mittels einer letzten Kontrastmitteldosis der Sitz der Klappe sowie deren Funktionalität qualitativ überprüft werden konnte.

Nach Entfernung der Schleuse sowie des Drahtes und Verschluss des Ventrikels über die zwei vorgelegten teflonarmierten U-Nähte wurden Funktionalität und Sitz der Klappe auch echokardiographisch verifiziert.

3.3.4.3.2. Implantation selbstexpandierbarer Nitinolstent

3.3.4.3.2.1. Vorbereitung

Vor der Implantation wurde das Medtronic Talent Implantationsset (Medtronic Vascular, Inc., Santa Rosa, CA, USA) (nach Attmann 2006a) mit der gestenteten Klappe beladen. Dies geschah mit Hilfe des Edwards Crimpers, sodass der Nitinolstent mit eingenähter Klappe in schmaler Form gehalten werden konnte, solange die Grafthülle über die gestentete Klappe geschoben wurde.

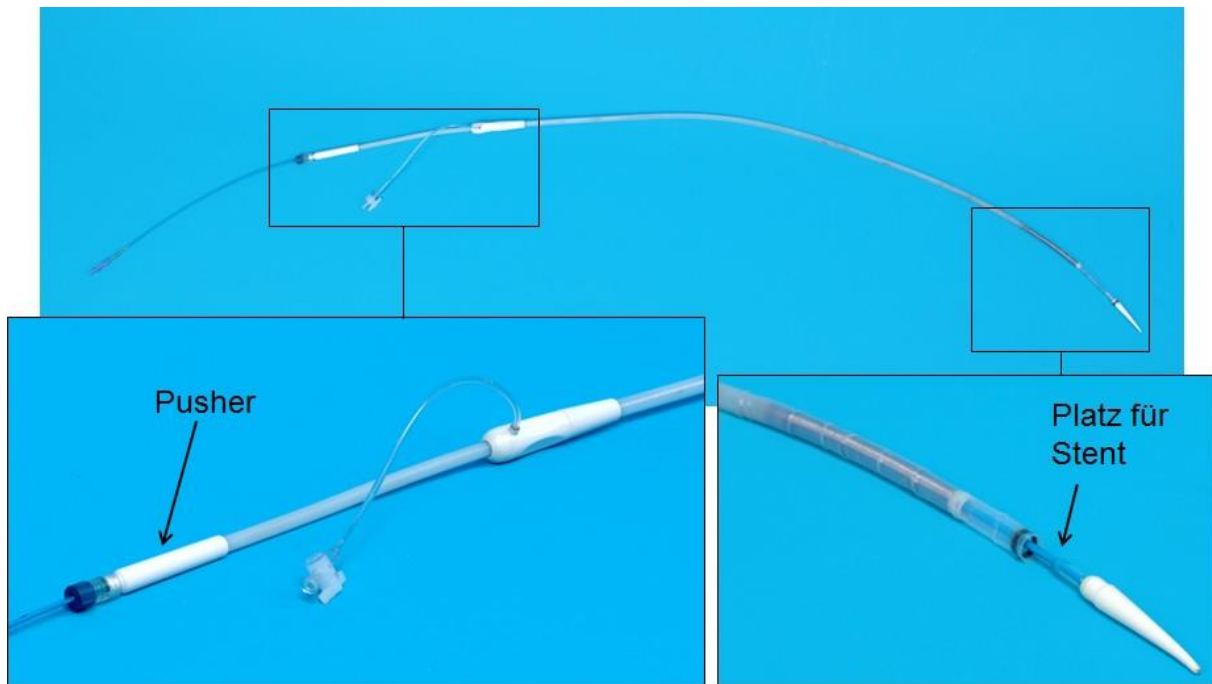


Abbildung 20: Übersicht über das Medtronic Talent Implantationsset; links: proximaler Teil mit Pusher und Griff mit Durchspülvorrichtung; rechts: distaler Teil mit Grafthülle und weicher flexibler Katheterspitze

3.3.4.3.2.2. Implantationsvorgang

Die Implantation verlief ähnlich zu dem in 3.3.4.3.1.2. Implantationsvorgang - Implantation balloonexpandierbarer Stent beschriebenen Verfahren.

Auch hier wurde die gesamte Implantation unter Durchleuchtungskontrolle durchgeführt und vor Beginn des Eingriffs zur Lage- und Größenkontrolle der Pulmonalklappe am Herzen direkt eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

Vor der Implantation erfolgte das Durch- bzw. Abspülen aller für die Implantation benötigten Schleusen, Katheter und Drähte mit heparinierter 0,9 %iger Natriumchloridlösung.

Zunächst wurde nach der Freilegung des Herzens der rechte Ventrikel im dafür vorgesehenen Bereich möglichst distal des Pulmonalklappenannulus nahe des Margo acutus punktiert, eine 7-F-Schleuse platziert und über diese ein Führungsdraht in die rechte oder linke Arteria pulmonalis eingebracht. Anschließend wurde ein Judkins-Katheter über den Draht vorgeschoben und über diesen, wie bereits beschrieben, zum einen zur Darstellung von Pulmonalklappenannulus und Pulmonalarterien verdünntes Kontrastmittel (Kontrastmittel - 0,9 %ige NaCl-Lösung im Verhältnis 1:2) appliziert, zum anderen der Führungsdraht gegen einen Extra Stiff Wire ausgetauscht. Mit Hilfe des Extra Stiff Wires konnte das Implantationsset eingeführt und

die auf dem Katheter befindliche, gestentete Klappe mittig auf Höhe des Pulmonalklappenanulus positioniert werden.

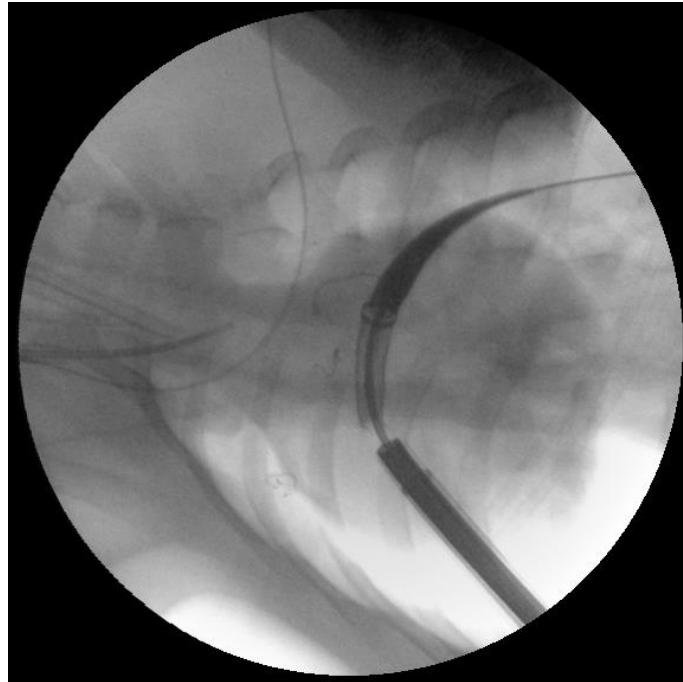


Abbildung 21: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung des Implantationssets mit gestenteter Klappe beladen

Teilweise wurde auch das Ascendra Einführschleusen-Set für die Implantation verwendet, wobei dann das Implantationsset über die Einführschleuse in den Ventrikel und Richtung Pulmonalarterie geschoben und die gestentete Klappe auf Höhe des Pulmonalklappenanulus platziert wurde.

Mit dem Zurückziehen der Grafthülle entfaltete sich der Stent mit der Klappe. Im nächsten Schritt wurde das Implantationsset entfernt und über den Extra Stiff Wire gegen eine 7-F-Schleuse bzw. einen Judkins-Katheter getauscht, um mittels Kontrastmittelgabe noch die Lage und den Sitz sowie die Funktionalität der implantierten Klappe zu kontrollieren.

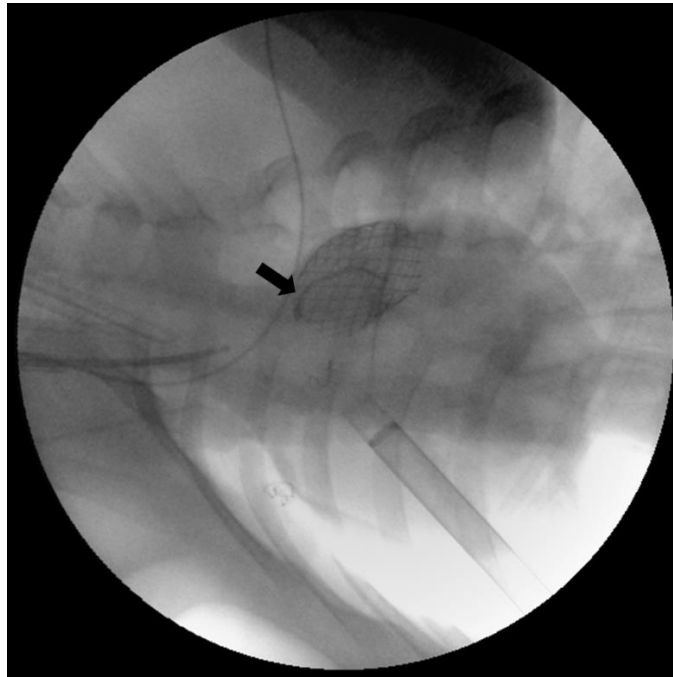


Abbildung 22: Durchleuchtung nach der Klappenimplantation: Darstellung des implantierten Stents mit Klappe im Bereich des Pulmonalklappenanulus, markiert durch das röntgendichte Bändchen (schwarzer Pfeil)

Es folgten die Entfernung der Schleuse sowie des Drahtes und der Verschluss des rechten Ventrikels mit Hilfe der vorgelegten teflonarmierten U-Nähte. Zuletzt wurden Funktionalität und Sitz der Klappe auch mittels Echokardiographie qualitativ und quantitativ überprüft.

3.3.5. Euthanasie, Herzexplantation und makroskopische Nachuntersuchung

Nach dem Verschluss der Punktionsstelle mittels Zuziehen der vorgelegten Tabaksbeutelnähte wurden, wie bereits erwähnt, eine echokardiographische Funktionsuntersuchung der implantierten Klappe, sowie hämodynamische Messungen und Blutgasanalysen durchgeführt. Nach dem beendeten Versuch wurde dann unter Aufrechterhaltung der Vollnarkose mittels einer intravenösen Gabe von 40 mval Kaliumchlorid das Versuchstier euthanasiert. Anschließend erfolgte die Herzexplantation für weitere makroskopische Untersuchungen.

Besonderes Augenmerk galt der Lage des Stents zur nativen Pulmonalklappe, der Dilatationsweite des Stents, dem Zustand des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis, sowie der nachträglich noch vorhandenen Funktionalität der explantierten gestenteten Klappe selbst.

3.4. Untersuchte Parameter

3.4.1. Hämodynamische Messungen am Herzen

Durch die kanülierte Vena jugularis interna konnten mit Hilfe eines eingebrachten Swan-Ganz-Katheters verschiedene Druckwerte des Herzen über einen Druckwandler am Anästhesiemonitor sichtbar gemacht werden. Dies war vor allem vor und direkt nach der Klappenimplantation von Bedeutung, da die Werte zum einen als eine quantitative Darstellung der hämodynamischen Stabilität gewertet wurden, zum anderen als Indikator der Replizierbarkeit in chronischen Versuchen gelten könnten. Folgende Drücke wurden aufgezeichnet:

3.4.1.1. Rechtsventrikulärer Druck

Am Anästhesiemonitor wurde der rechtsventrikuläre Druck sichtbar gemacht, sobald der Swan-Ganz-Katheter die Trikuspidalklappe überwunden hatte. Dabei war die typische rechte Ventrikeldruckkurve zu erkennen mit steilem systolischen Anstieg und diastolischem Absinken (Krakau 2005). Die in der Literatur angegebenen humanen Durchschnittswerte liegen bei systolisch 20 bis 30 mmHg, frühdiastolisch bei 0 mmHg und enddiastolisch bei 4 bis 8 mmHg (Krakau 2005) und dienten auch beim porcinen Versuchsmodell als Richtwerte.

3.4.1.2. Pulmonalarterieller Druck

Der pulmonalarterielle Druck wurde distal der Pulmonalklappe gemessen. Der Kurvenverlauf am Anästhesiemonitor zeigte sich in der Systole zuerst steil hochlaufend und dann flacher abfallend mit einer dikroten Inzisur, welche den Pulmonalklappenschluss darstellt (Krakau 2005, Winkhardt 2005). Humane Richtwerte waren systolisch 15 bis 30 mmHg, diastolisch 5 bis 16 mmHg und ein Mitteldruck von 10 bis 22 mmHg (Krakau 2005).

3.4.1.3. Pulmonalarterieller Verschlussdruck

Beim pulmonalarteriellen Verschlussdruck handelt es sich um den dem linken Atrium entsprechenden Druck, welcher über den Verschluss einer distalen Pulmonalarterie mit dem sich an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters befindlichen Ballons erreicht werden kann (Winkhardt

2005). Durch den so vom rechten Ventrikel kommenden verhinderten Blutfluss wird nicht mehr dieser Druck abgeleitet, sondern retrograd der Druck einer entsprechenden Pulmonalvene, welcher den linksatrialen Druck darstellt (Winkhardt 2005). Der humane Richtwert des Mitteldrucks lag bei 6 bis 12 mmHg (Krakau 2005).

3.4.1.4. Zentraler Venendruck

Der zentralvenöse Druck wurde in der oberen Vena cava nicht nur vor und nach der Intervention, sondern zu Monitoringzwecken auch kontinuierlich abgeleitet; dabei war der Swan-Ganz-Katheter, wenn am Herzen direkt keine Drücke gemessen wurden, durchgehend in der oberen Hohlvene platziert.

3.4.2. Gradientenbestimmung

Um eine mögliche Stenose nach der Klappenimplantation zu quantifizieren, wurde der entsprechende Gradient bestimmt. Hierfür wurden die systolischen hämodynamisch gemessenen Werte des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie voneinander subtrahiert (nach Boudjemline 2005). Sowohl der jeweilige Gradient vor der Klappenimplantation zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie als auch der entsprechende Gradient nach der Klappenimplantation über dem implantierten Stent mit neuer Pulmonalklappe wurden so bestimmt.

3.4.3. Blutgasanalyse

Zudem wurden, neben den regelmäßig durchgeführten arteriellen Blutgasanalysen für die Beatmungskontrolle, vor und nach der Implantation arterielle sowie auch Blutproben von rechter Hohlvene und Pulmonalarterie zur Blutgasanalyse entnommen. Bestimmt wurden pH-Wert, $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$, Base Excess (BE)- und HCO_3^- sowie Natrium-, Kalium-, Chlorid-, Glucose- und Laktatwerte.

3.4.4. Echokardiographie

Während des Versuchs wurden zu drei Zeitpunkten echokardiographische Untersuchungen durchgeführt: vor der Thoraxeröffnung sowie vor und nach der Klappenimplantation.

Vor Beginn der Operation mit dem gewählten Zugangsweg erfolgte die erste transthorakale Echokardiographie. Dabei wurden mit den Standardeinstellungen, der parasternalen Längs- und Kurzachse sowie dem apikalen 4-Kammer- und 2-Kammerblick gearbeitet und mittels B-Mode, M-Mode und Pulsed-wave (pw)-, Continuous-wave (cw)- und Farbdoppler die Lage, Morphologie und Funktionalität des Herzens untersucht. Besonderes Augenmerk galt den Herzklappen, gerade der Pulmonalklappe, bei welcher der Durchmesser des Anulus sowie der Gradient bestimmt wurden.

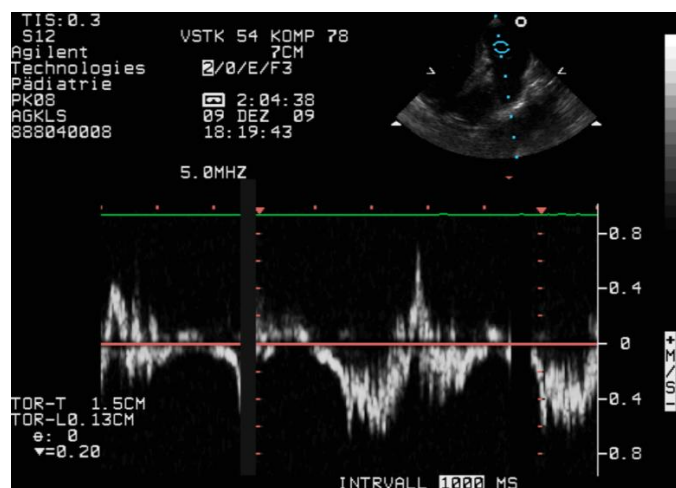


Abbildung 23: Echokardiographie: Gradientenbestimmung über der Pulmonalklappe vor der Klappenimplantation

Vor der Implantation selbst erfolgte direkt am Herz erneut eine echokardiographische Untersuchung, bei welcher die Ergebnisse der transthorakalen Messungen soweit möglich verifiziert und die Pulmonalklappe und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt nochmals genauer untersucht wurden.

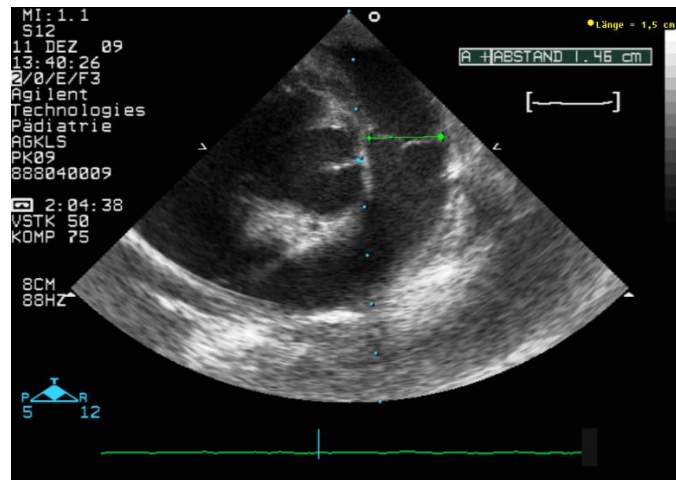


Abbildung 24: Echokardiographie: Bestimmung des Pulmonalklappenanulus vor der Klappenimplantation

Nach der erfolgten Implantation und dem Verschluss des punktierten rechten Ventrikels wurde die echokardiographische Untersuchung wiederholt und besonders auf die Lage des Stents und der Klappe, sowie deren Funktionalität und mögliche paravalvuläre Leckagen geachtet.

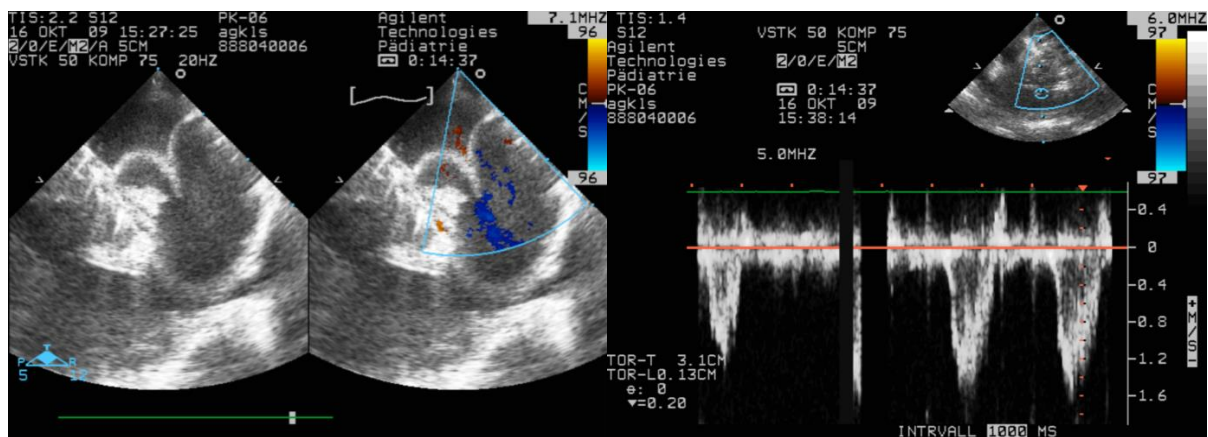


Abbildung 25: Echokardiographie; links: Funktionalitätsuntersuchung der implantierten Klappe; rechts: Gradientenbestimmung über der implantierten Klappe

3.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden sowohl Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) als auch IBM SPSS Versionen 22 und 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm die Standardabweichung und kategoriale Variablen als Prozent dargestellt.

Um die Werte von vor und nach der Klappenimplantation zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben genutzt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

Bei der Darstellung von Boxplots wurde ein Ausreißer (o) definiert als Wert zwischen 1,5 und 3 Boxlängen über dem 75. Perzentil oder unter dem 25. Perzentil und ein extremer Wert (★) bei über 3 Boxlängen über dem 75. Perzentil oder unter dem 25. Perzentil.

Für die statistische Auswertung wurden statistische Beratungstermine am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der TU München und am Institut für Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität wahrgenommen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Versuchsübersicht

In zwölf von dreizehn Tieren (92,3 %) konnte eine gestentete Klappe in Pulmonalkappenposition implantiert werden. Ein Tier (PK 10) verstarb während der Operationsvorbereitung versuchsunabhängig und wurde deshalb nicht in die Ergebnisse mit einbezogen. Bei sechs Tieren (50,0 %) (PK1, PK2, PK3, PK4, PK5, PK12) traten im Versuchsverlauf Kammerflimmern auf, in zwei Fällen (16,7 %) (PK5, PK12) war dieses nicht unter Kontrolle zu bringen. Aber nur in einem Fall (8,3 %) (PK12) hatte es Einfluss auf die Implantation, sodass diese letztlich im toten Tier erfolgen musste. Kreislaufabhängige Parametermessungen sowie echokardiographische Messungen gingen in diesem Fall nur bis zum Todeszeitpunkt in die Ergebnisse mit ein.

Die Abbildung 26 zeigt den zeitlichen Ablauf der einzelnen Versuchsschritte aller Versuchstiere im Vergleich.

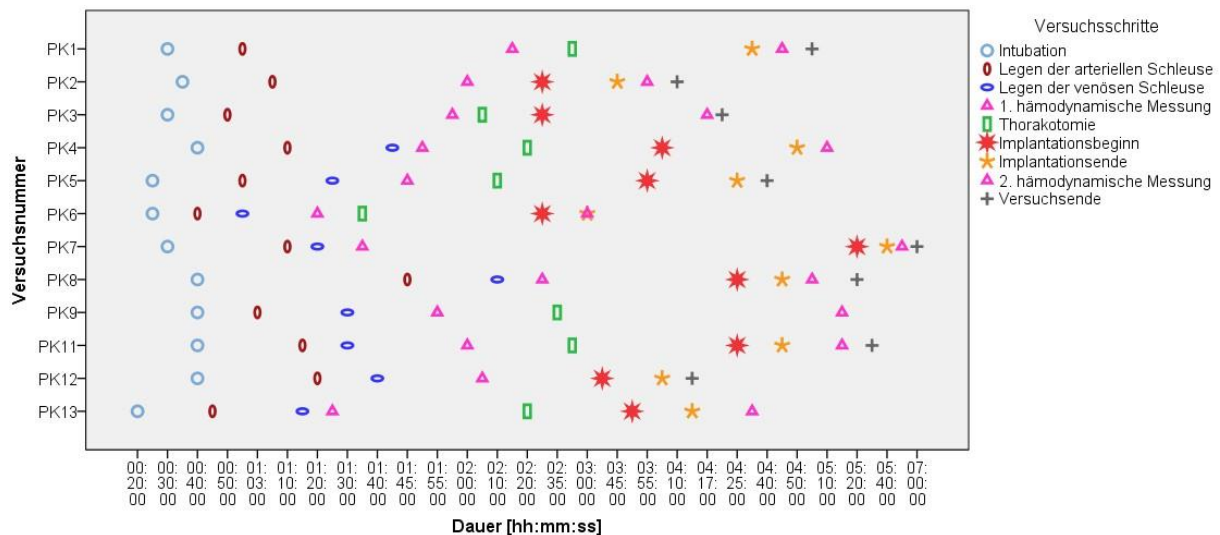


Abbildung 26: Übersicht des zeitlichen Verlaufs der einzelnen Versuchsschritte aller Versuchstiere; Symbole der fehlenden Werte sind nicht dargestellt

4.2. Gesamtauswertung

Im Folgenden werden die einzelnen erhobenen Parameter für die jeweiligen Versuche dargestellt. Jedem Parameter ist eine Farbe zugeordnet, die Farbintensität gibt Auskunft über den Zeitpunkt der Messung: hell entspricht vor und dunkel nach der Implantation.

Farbcodierung: Rechtsventrikulärer Druck vor Implantation: hellrot, nach Implantation: dunkelrot; pulmonalarterieller Druck vor Implantation: hellblau, nach Implantation: dunkelblau; Gradient vor Implantation: hellgrün, nach Implantation: dunkelgrün; arterieller Mitteldruck vor Implantation: orange, nach Implantation: rot; arterieller pH-Wert vor Implantation: helllila, nach Implantation: dunkellila; arterieller Laktatwert vor Implantation: gelb, nach Implantation: braun. Die Farbcodierung wird auch für 4.3. Zugangswege, 4.4. Implantierte Stents und 4.5. Implantierte Klappen beibehalten.

4.2.1. Rechtsventrikulärer und pulmonalarterieller Druck

Vor und nach der Pulmonalklappenimplantation wurden hämodynamische Messungen durchgeführt. Die folgenden Abbildungen zeigen den systolischen rechtsventrikulären Druck (RVP) und den systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAP) vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer:

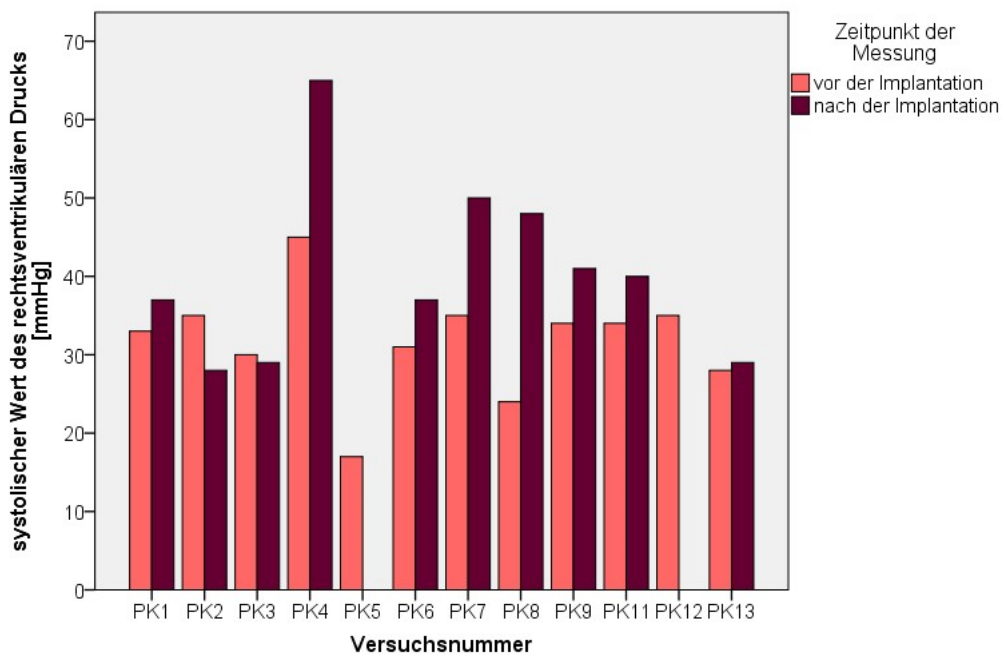


Abbildung 27: Systolischer Wert des rechtsventrikulären Drucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK5 und PK12 wurde nach der Implantation keine 2. hämodynamische Messung durchgeführt

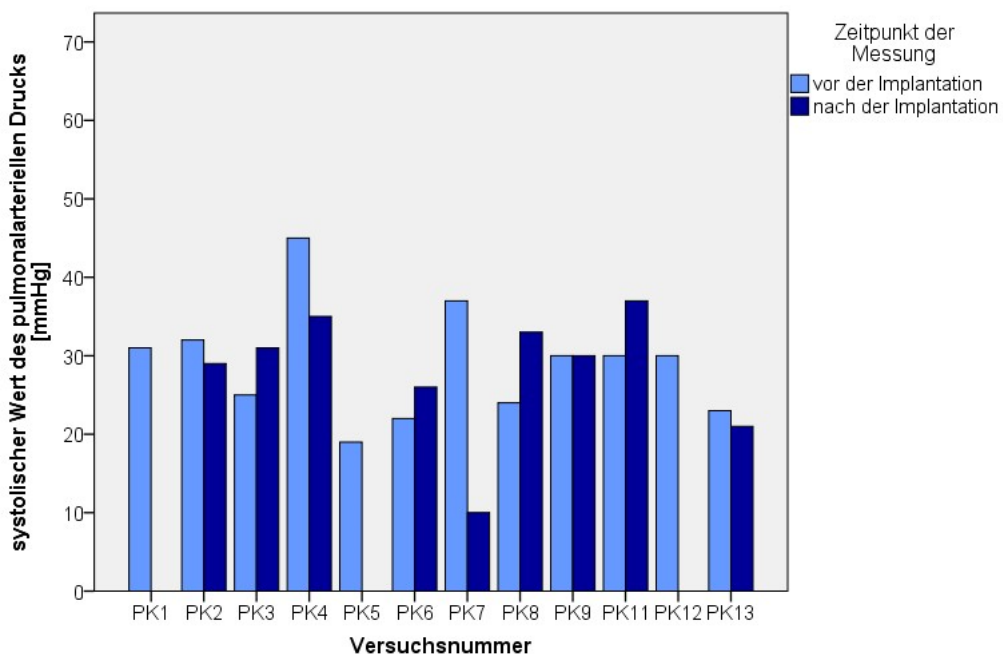


Abbildung 28: Systolischer Wert des pulmonalarteriellen Drucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK1, PK5 und PK12 wurde nach der Implantation keine Messung des PAP durchgeführt

Die Differenz zwischen den systolischen Werten des RVPs und PAPs bildet den kalkulierten maximalen Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (nach Boudjemline 2005).

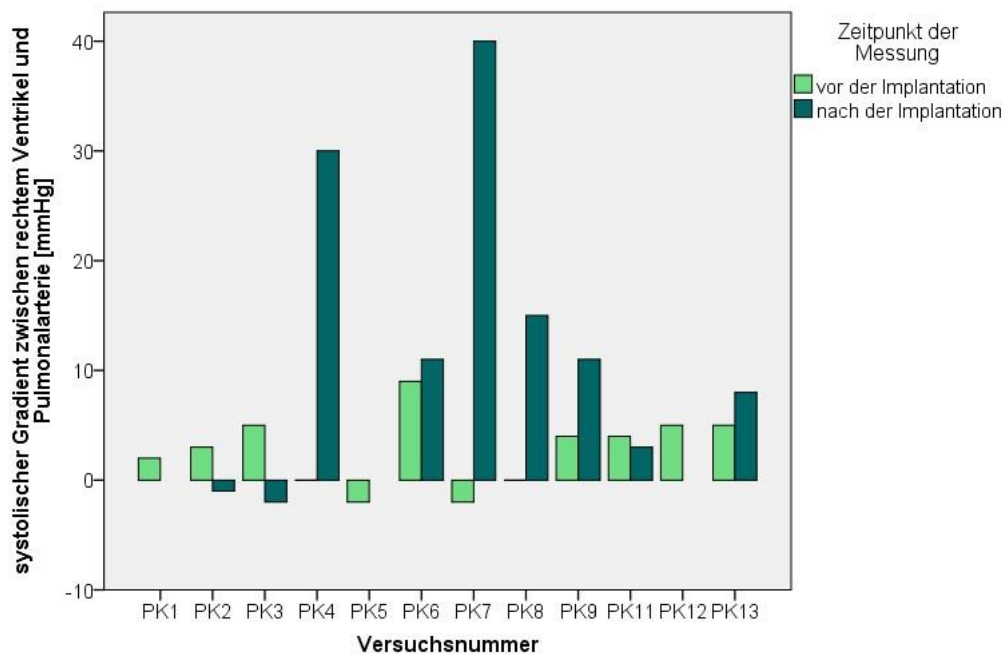


Abbildung 29: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; aufgrund der fehlenden PAP-Werte konnte bei PK1, PK5 und PK12 kein Gradient nach der Klappenimplantation berechnet werden

Zur Verdeutlichung des Unterschieds zwischen Prä- und Postimplantationswerten wurden zusätzlich die p -Werte des systolischen Werts des rechtsventrikulären Drucks, des systolischen Werts des pulmonalarteriellen Drucks und des kalkulierten Gradienten vor und nach der Implantation berechnet.

Zwischen den systolischen Werten des rechtsventrikulären Drucks vor und nach der Klappenimplantation besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,046$). Beim systolischen pulmonalarteriellen Druck zeigt sich vor und nach der Implantation kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$). Ebenso konnte beim kalkulierten Gradienten über der Pulmonalklappe kein signifikanter Unterschied vor und nach der Klappenimplantation berechnet werden ($p=0,155$).

4.2.2. Arterieller Mitteldruck

Die Abbildung 30 zeigt den arteriellen Mitteldruck vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer.

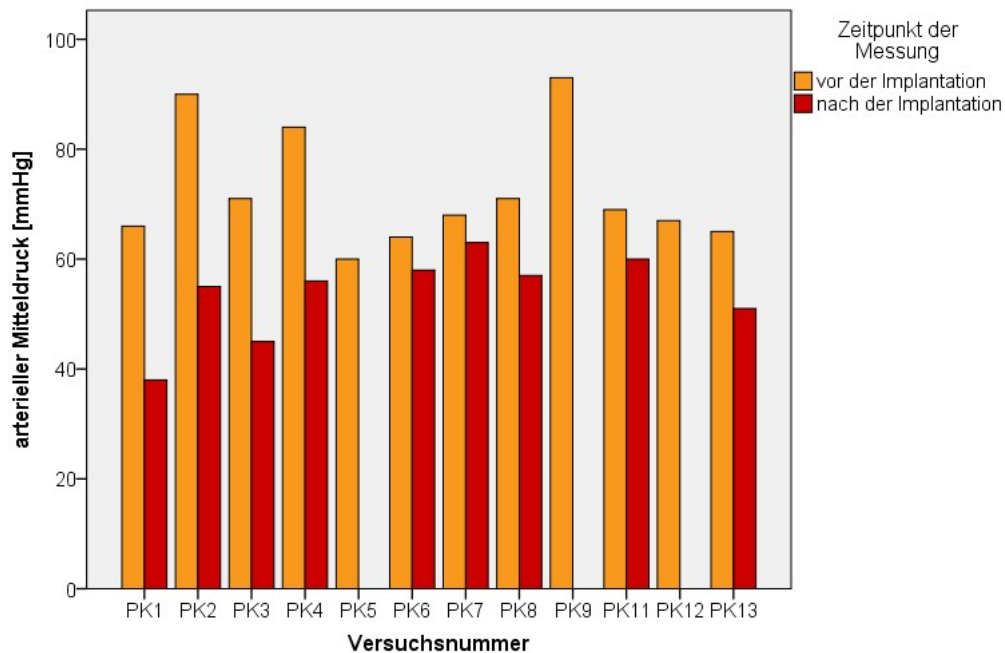


Abbildung 30: Arterieller Mitteldruck vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK5, PK9 und PK12 wurde nach der Implantation keine Messung des Blutdrucks durchgeführt

Nach der Berechnung des p -Werts zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem arteriellen Mitteldruck vor und nach der Klappenimplantation ($p=0,008$).

4.2.3. Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse wurde primär zur Optimierung der Beatmung verwendet. Zusätzlich ausgewertete Parameter der Blutgasanalyse sind der arterielle pH-Wert und der arteriell gemessene Laktatwert.

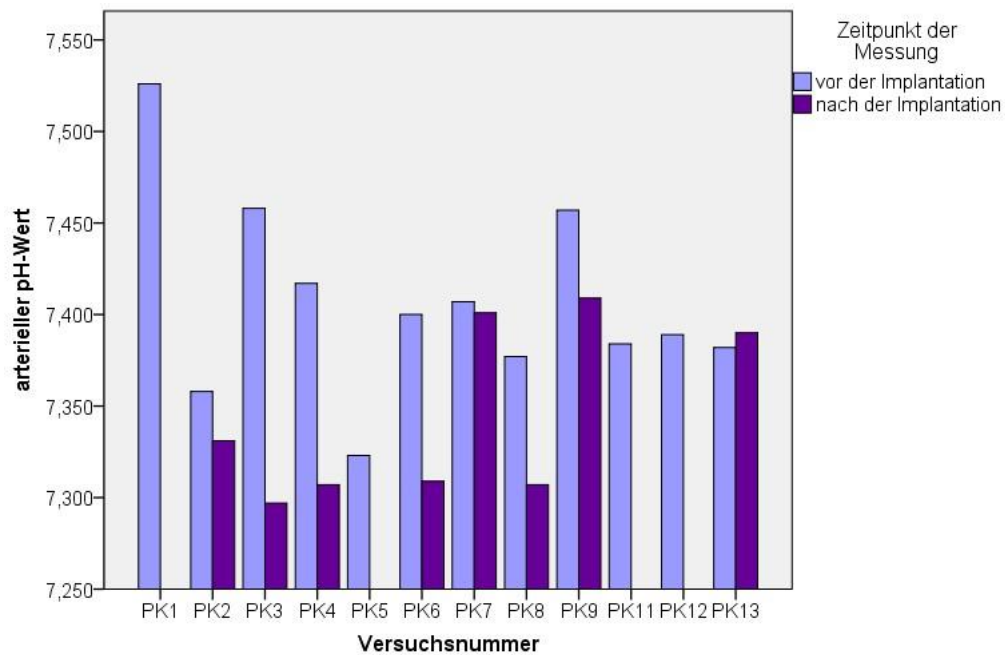


Abbildung 31: Arterieller pH-Wert vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK1, PK5, PK11 und PK12 wurde nach der Implantation keine Blutgasanalyse durchgeführt

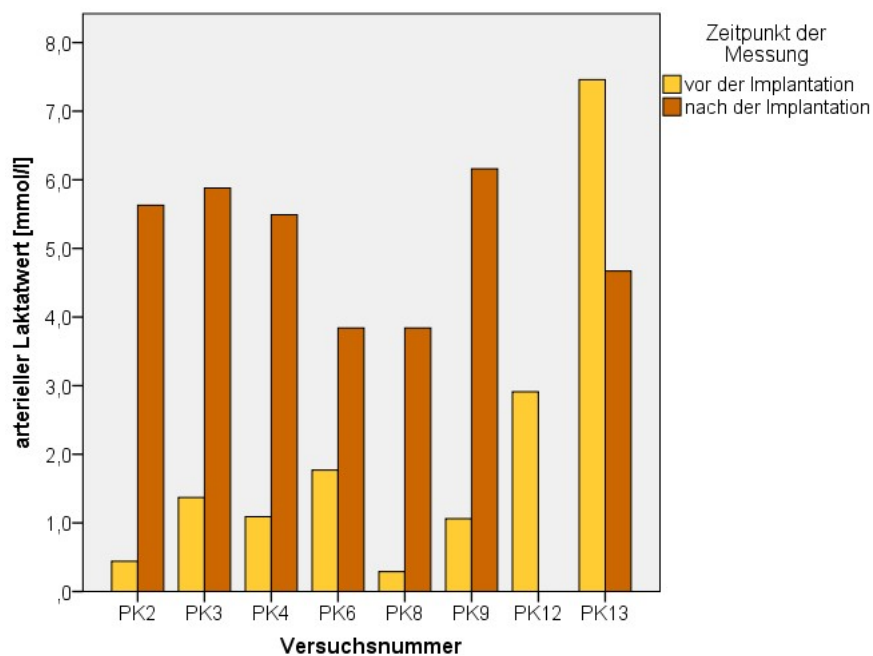


Abbildung 32: Arterieller Laktatwert unterteilt nach Versuchsnummer vor und nach der Klappenimplantation; komplett fehlende Laktatwerte bei PK1, PK5, PK7 und PK11; bei PK12 fehlt der Wert nach der Implantation

Bei der Untersuchung der p -Werte wurde sowohl bei den arteriellen pH-Werten als auch bei den arteriellen Laktatwerten ein signifikanter Unterschied zwischen den Prä- und Postimplantationswerten festgestellt (pH-Wert: $p=0,025$; Laktat-Wert: $p=0,043$).

4.3. Zugangswege

Für die einzelnen Versuche wurden verschiedene Zugangswege gewählt: die mediane Sternotomie, die quere Thorakotomie, die rechtslaterale Thorakotomie sowie die untere Teilsternotomie. Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht:

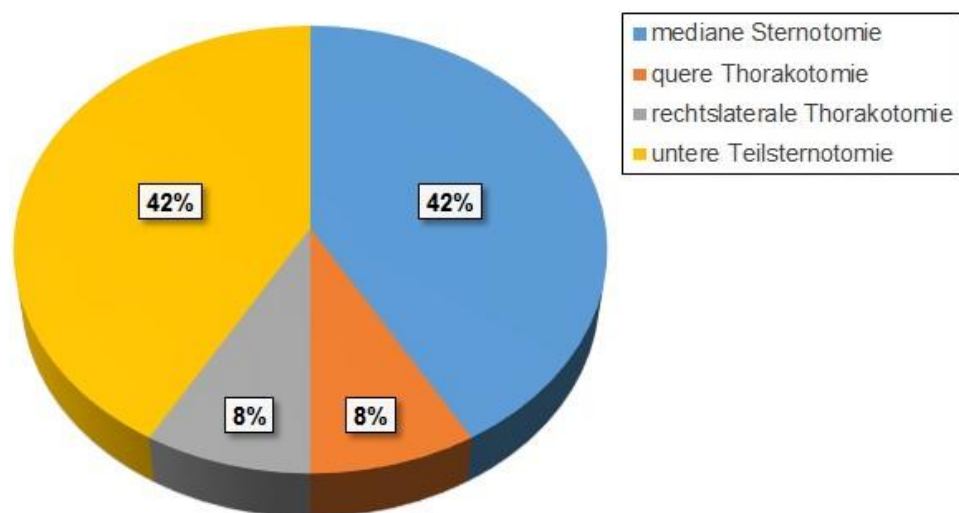


Abbildung 33: Übersicht der verwendeten Zugangswege zur Klappenimplantation

Je nach Zugangsweg differierten die Darstellbarkeit der Pulmonalklappe, der Aortenklappe, des rechten und linken Vorhofs, sowie der beiden Ventrikel im Operationssitus. Die Tabelle 2 zeigt eine qualitative Auswertung.

Tabelle 2: Darstellbarkeit von Aorta, Pulmonalarterie, Vorhöfen und Ventrikel bei verschiedenen Zugangswegen

	AO	PA	RA	LA	RV	LV	Kompl
mediane Sternotomie	++	++	++	++	++	++	↓
quere Thorakotomie	-	-	+	- -	++	++	↑
rechtslaterale Thorakotomie	-	- -	++	- -	++	+	↑
untere Teilsternotomie	+	+	++	+	++	++	↓

AO: Aorta; PA: Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; Kompl: Komplikationen; sehr gute Darstellbarkeit (++), gute Darstellbarkeit (+), mäßige Darstellbarkeit (-), sehr schlechte Darstellbarkeit (- -); komplikationsreich (↑), komplikationsarm (↓)

Das Auftreten von Kammerflimmern in direktem Zusammenhang mit dem Zugangsweg kann als Komplikationskriterium gewertet werden. Dies war bei der rechtslateralen Thorakotomie der Fall, hier trat das Kammerflimmern in Zusammenhang mit der Blutstillung an der Arteria thoracica interna auf. Bei der queren Thorakotomie wurde Kammerflimmern beim Platzieren der Implantationsschleuse durch Verlegung der Koronararterien ausgelöst. In drei Fällen der medianen Sternotomie trat Kammerflimmern auf: zweimal erst nach der Klappenimplantation, einmal beim Einbringen des Judkins-Katheters. Bei der unteren Teilsternotomie kam nur in einem Fall Kammerflimmern im zeitlichen Zusammenhang mit dem Anlegen der U-Nähte am rechten Ventrikel vor.

Jeweils vor und nach der Implantation wurden hämodynamische Messungen durchgeführt. Die Abbildungen 34 und 35 zeigen jeweils den direkten Vergleich von systolischem rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Druck sowie dem kalkulierten Gradienten der Pulmonalklappe vor und nach der Pulmonalklappenimplantation, unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie.

Für die quere sowie die rechtslaterale Thorakotomie lag jeweils nur ein Fall (n=1) vor. Damit ergab sich jeweils nur ein Wert pro Messung in der entsprechenden Gruppe, sodass diese nicht graphisch dargestellt werden.

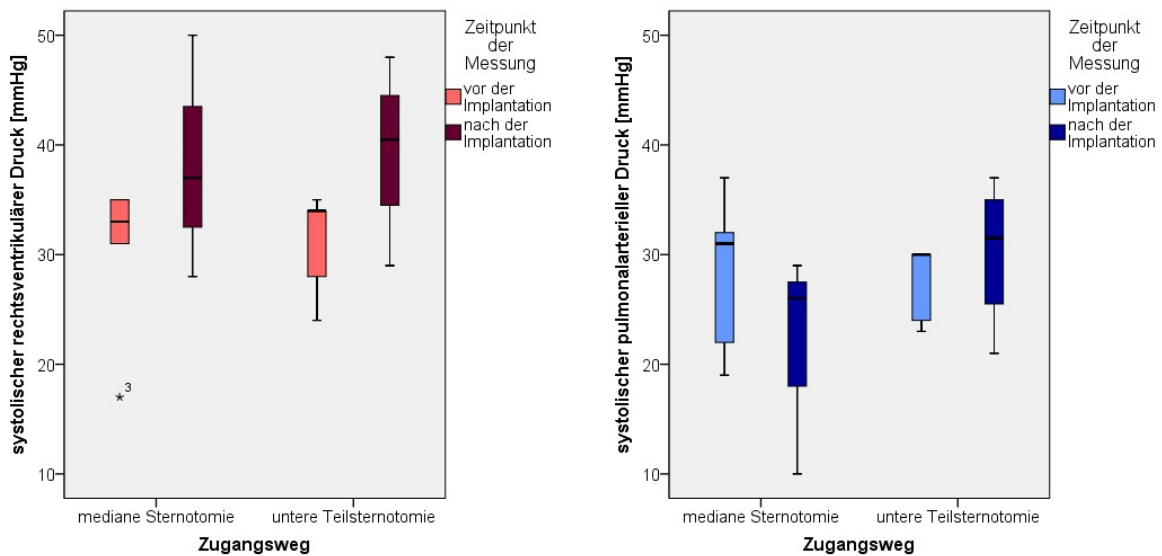


Abbildung 34: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck vor und nach der Klappenimplantation graphisch dargestellt, unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; links: systolischer rechtsventrikulärer Druck; rechts: systolischer pulmonalarterieller Druck; (*3)=extremer Wert PK5

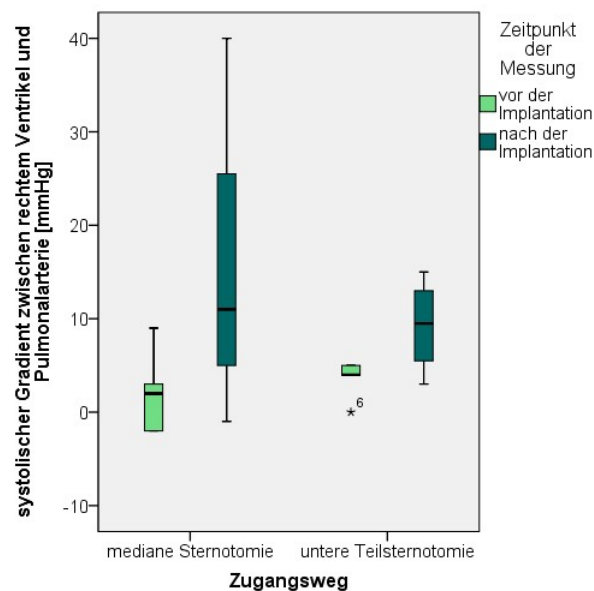


Abbildung 35: Graphische Darstellung des kalkulierten systolischen Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; (*6)=extremer Wert PK8

Der systolische RVP und PAP war bei der queren Thorakotomie mit 30 mmHg und 25 mmHg vor und 29 mmHg und 31 mmHg nach der Klappenimplantation messbar. Der kalkulierte Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie zeigte nach der Klappenimplantation keinen erhöhten Wert im Vergleich zu dem vor der Implantation.

Bei der rechtslateralen Thorakotomie zeigten beide Drücke, sowohl der systolische RVP als auch der systolische PAP, vor der Implantation einen Wert von 45 mmHg. Nach der Implantation war der systolische Wert des RVP auf 65 mmHg gestiegen, der entsprechende PAP lag systolisch bei 35 mmHg, sodass sich hier ein kalkulierter Gradient von 30 mmHg ergab.

Die Abbildung 36 zeigt den arteriellen Mitteldruck sowohl bei der medianen Sternotomie als auch bei der unteren Teilsternotomie im Vergleich. Aufgrund von jeweils nur einem Fall der queren und rechtslateralen Thorakotomie werden auch hier die Werte nicht graphisch dargestellt. Bei der queren Thorakotomie lag der arterielle Mitteldruck vor der Implantation bei 71 mmHg, nach der Implantation bei 45 mmHg. Bei der rechtslateralen Thorakotomie war ein Wert davor von 84 mmHg und danach von 56 mmHg messbar.

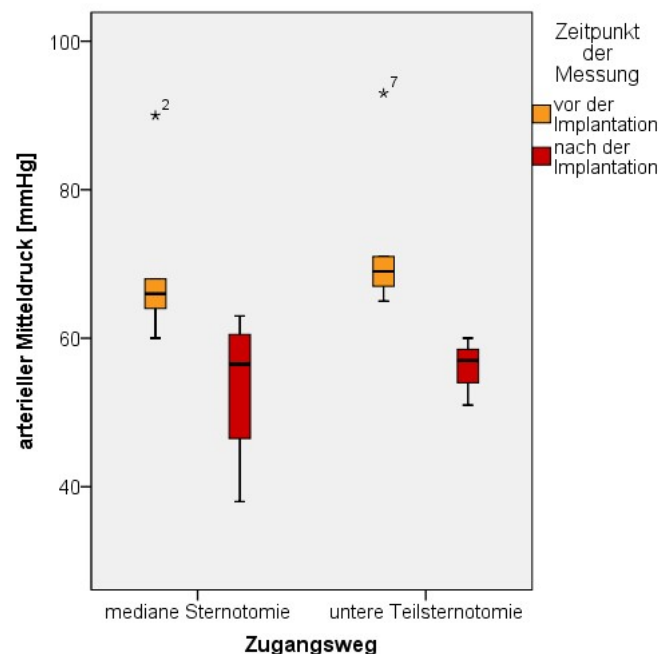


Abbildung 36: Graphische Darstellung des arteriellen Mitteldrucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; (*2)=extremer Wert PK2, (*7)=extremer Wert PK9

Weiterhin wurden jeweils vor und nach der Implantation auch Blutgasanalysen durchgeführt. Die beiden folgenden Schaubilder zeigen den arteriellen pH-Wert und den entsprechenden Laktatwert im Vergleich.

Quere und rechtslaterale Thorakotomie sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht mit dargestellt.

Bei der queren Thorakotomie lag der arterielle pH-Wert vor der Implantation bei 7,458 und danach bei 7,297, der entsprechende Laktatwert vor der Implantation bei 1,37 mmol/l und danach bei 5,88 mmol/l. Der gemessene arterielle pH-Wert war bei der rechtslateralen Thorakotomie jeweils vor und nach der Implantation 7,417 und 7,307 und der Laktatwert erst mit 1,09 mmol/l und dann mit 5,49 mmol/l messbar.

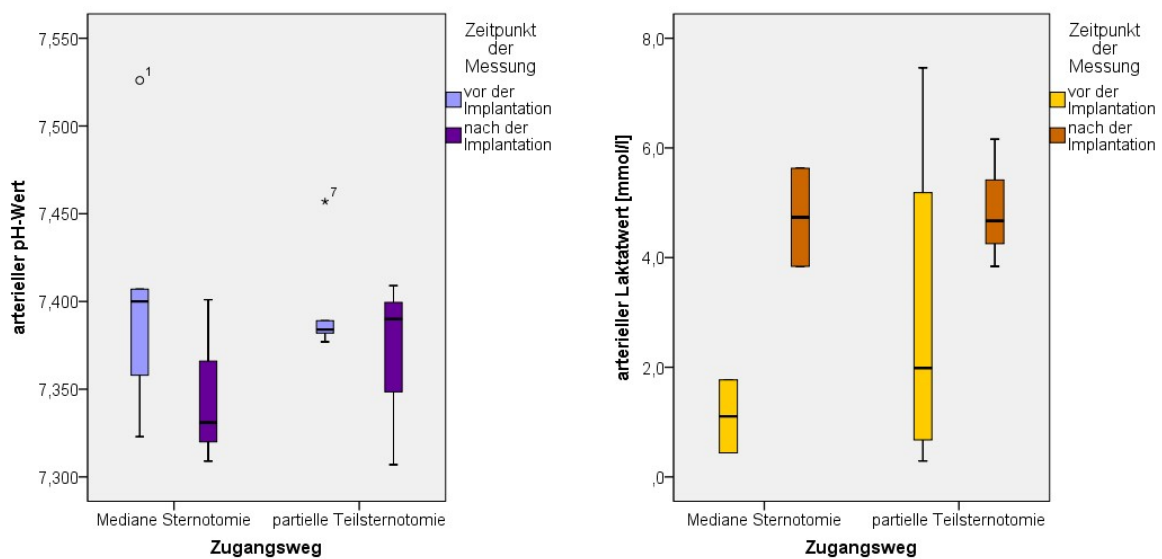


Abbildung 37: Graphische Darstellung des arteriellen pH-Wertes und des arteriellen Laktatwertes vor und nach der Klappenimplantation, unterteilt nach Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; links: arterieller pH-Wert, rechts: arterieller Laktatwert; (o1)=Ausreißer PK1, (★7)=extremer Wert PK9

4.4. Implantierte Stents

Bei den einzelnen Versuchen wurden verschiedene Stents verwendet. In zehn Versuchstieren wurden ballonexpandierbare Metallstents implantiert (83,3 %), in zwei Tieren selbstexpandierbare Nitinolstents (16,7 %).

Weiterhin wurde die Hämodynamik vor und nach der Implantation der Pulmonalklappe untersucht. In den folgenden Abbildungen sind RVP und PAP unterteilt nach den verwendeten Stents gegenübergestellt:

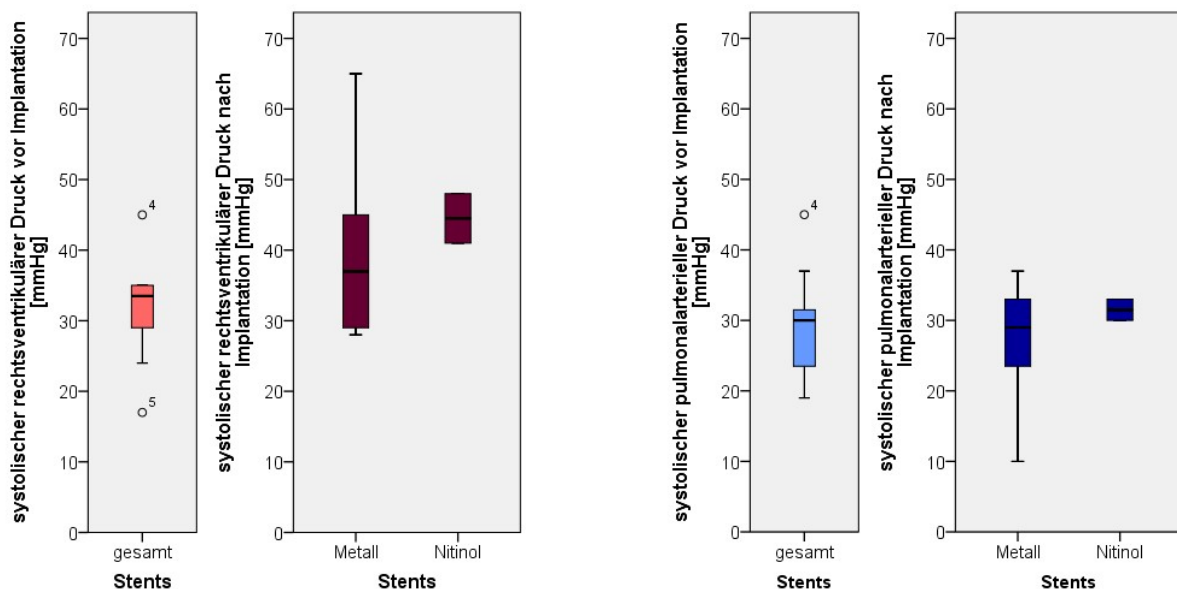


Abbildung 38: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck im Vergleich; beide linke Abbildungen: systolischer RVP vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: systolischer PAP vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent; (o4)=Ausreißer PK4, (o5)=Ausreißer PK5

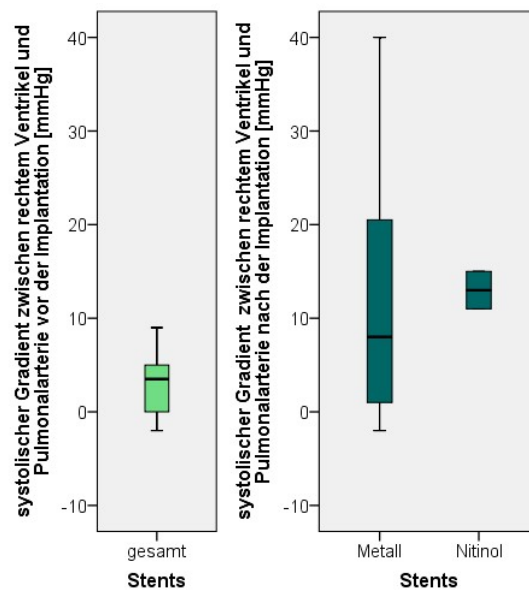


Abbildung 39: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach implantierten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent

Der arterielle Mitteldruck lag vor der Klappenimplantation bei 72 ± 11 mmHg, nach der Metallstentimplantation bei 53 ± 8 mmHg, nach der Nitinolstentimplantation bei 57 mmHg. In diesem Fall wurde nur bei einem Versuch der Postimplantationsblutdruck gemessen.

Die folgenden Schaubilder zeigen die pH-Werte und Laktat-Werte der jeweils vor und nach der Klappenimplantation durchgeführten Blutgasanalysen:

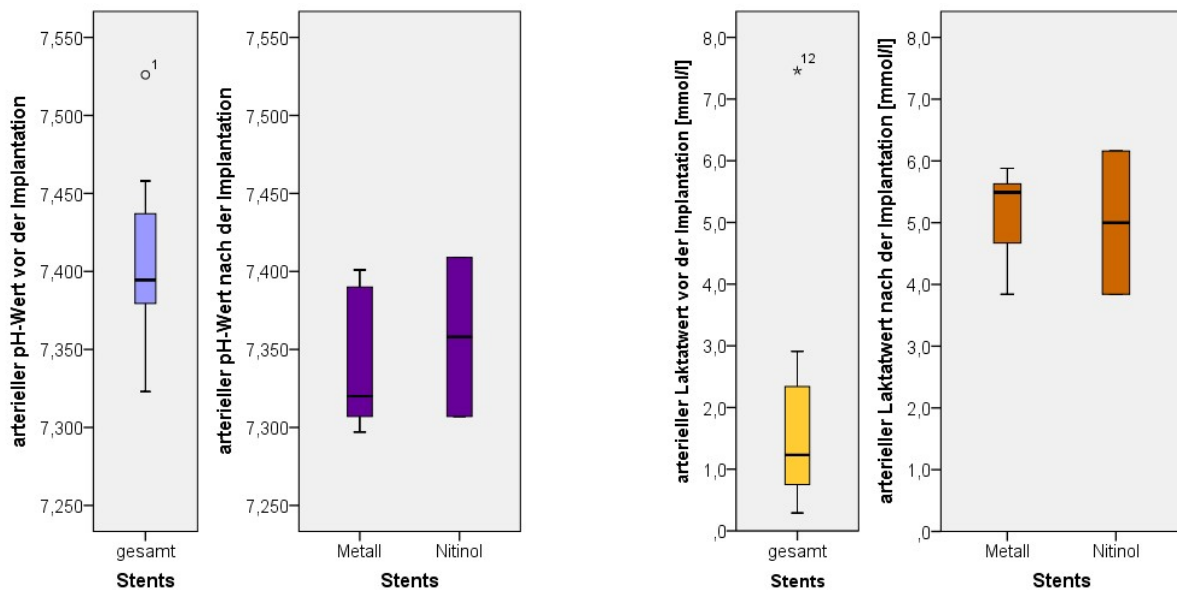


Abbildung 40: Arterieller pH- und Laktat-Wert im Vergleich; beide linke Abbildungen: arterieller pH-Wert vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: arterieller Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent; (o1)=Ausreißer PK1, (*12)=extremer Wert PK13

4.5. Implantierte Klappen

Zusätzlich zu unterschiedlich gewählten Zugangswegen und Stents wurden bei den zwölf Versuchstieren auch verschiedene Klappen implantiert. Es wurde variiert zwischen bovinen Jugularvenenklappen, Perikardklappen und gesprühten Polyurethanklappen. Die Abbildung 41 zeigt eine quantitative Übersicht:

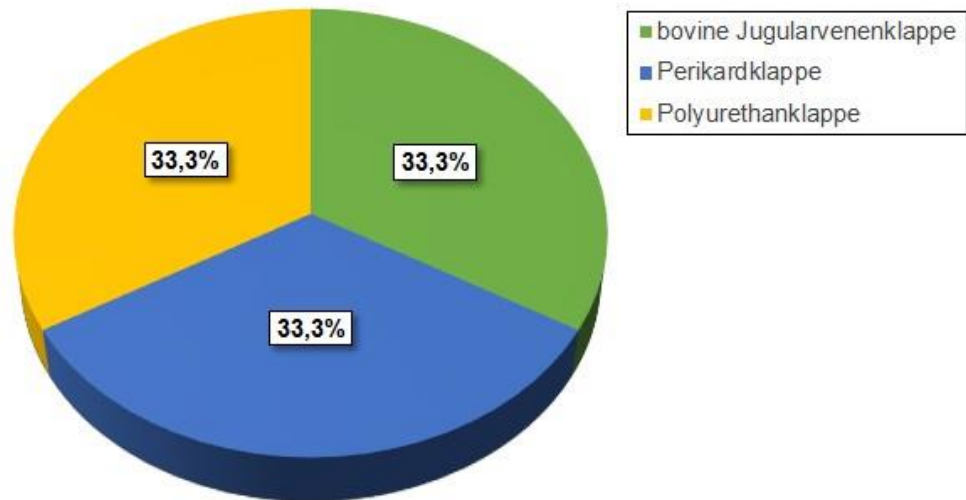


Abbildung 41: Übersicht der implantierten Klappen mit prozentualem Anteil

Die vor und nach der Klappenimplantation durchgeführten hämodynamischen Messungen von systolischem rechtsventrikulären und systolischem pulmonalarteriellen Druck sind in den folgenden Schaubildern, unterteilt nach den jeweils verwendeten Klappen, graphisch dargestellt.

Die Abbildung 43 zeigt zusätzlich den daraus kalkulierten Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie, jeweils vor und nach der Klappenimplantation.

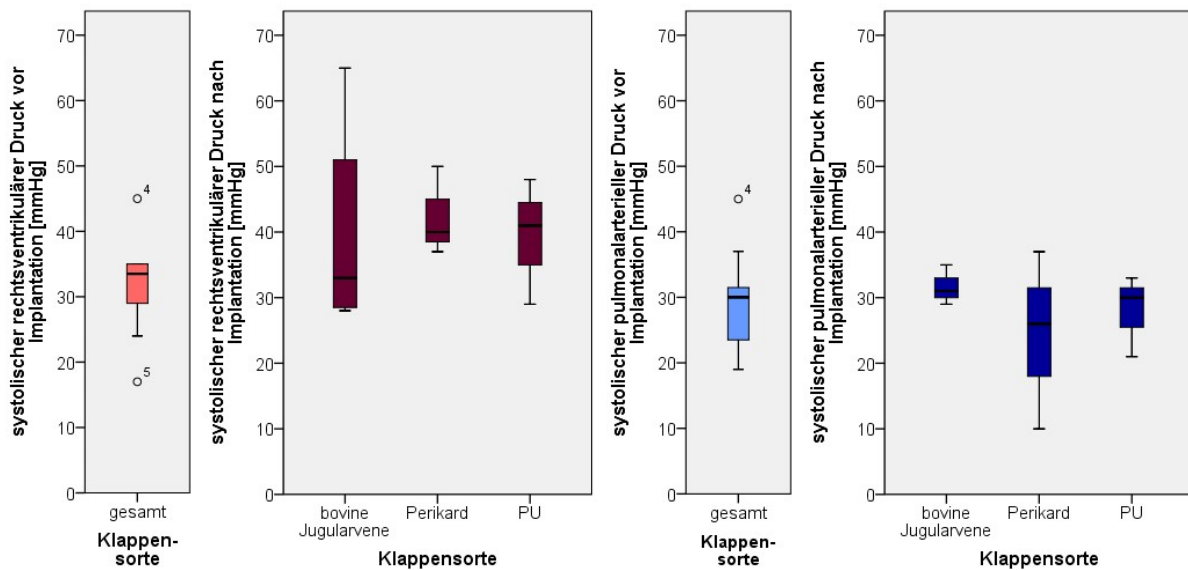


Abbildung 42: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck im Vergleich; beide linke Abbildungen: systolischer RVP vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: systolischer PAP vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU); (o4)=Ausreißer PK4, (o5)=Ausreißer PK5

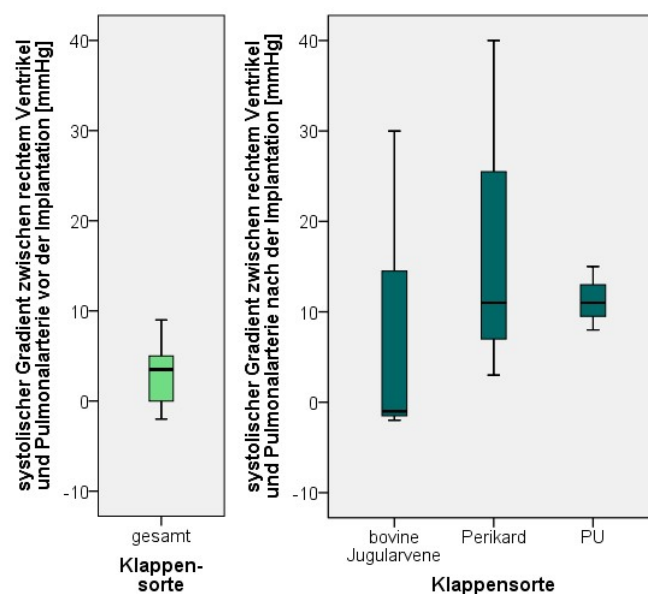


Abbildung 43: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach implantierter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU)

Die ebenfalls gemessenen Werte des arteriellen Mitteldrucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Klappensorte zeigt die Abbildung 44.

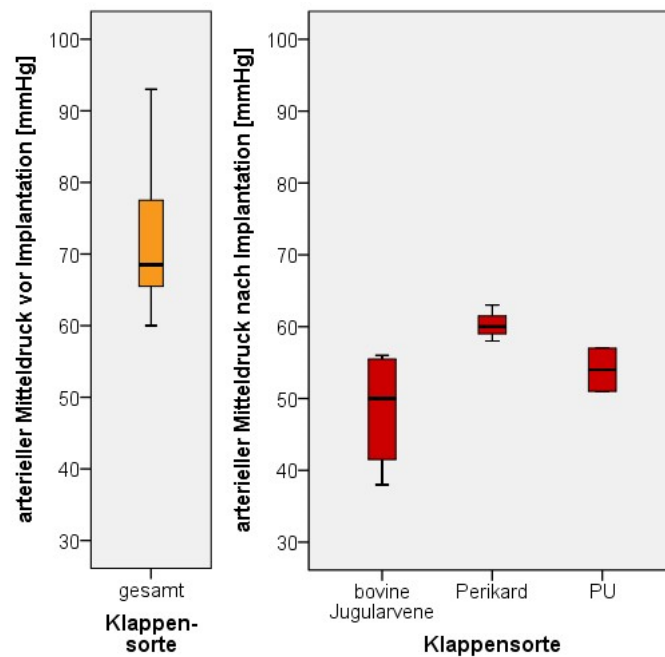


Abbildung 44: Graphische Darstellung des arteriellen Mitteldrucks; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterteilt nach Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU)

Die parallel dazu blutgasanalytisch gemessenen pH-Werte arteriell sowie die entsprechenden Laktatwerte zeigen die folgenden Schaubilder.

In der Gruppe der Perikardklappen wurde nur bei einem Versuchstier der Laktatwert bestimmt. Dieser lag nach der Klappenimplantation bei 3,84 mmol/l.

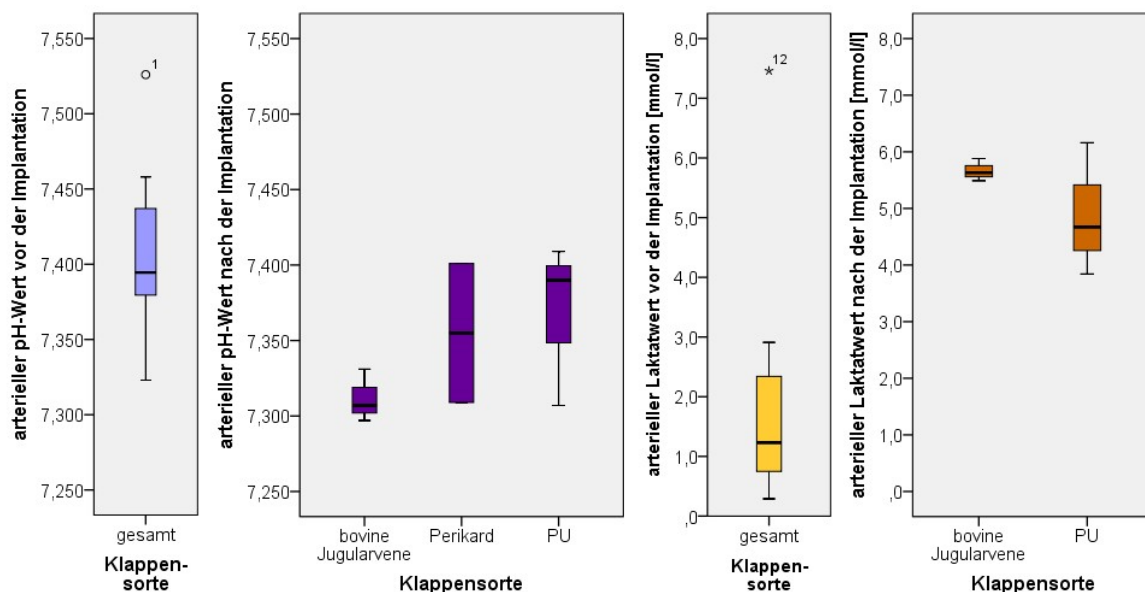


Abbildung 45: Arterieller pH- und Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation im Vergleich; beide linke Abbildungen: arterieller pH-Wert vor und nach der Klappenimplantation; beide rechte Abbildungen: arterieller Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU); (o1)=Ausreißer PK1, (★12)=extremer Wert PK13

4.6. Echokardiographie

Vor und nach der Klappenimplantation wurden echokardiographische Untersuchungen durchgeführt.

Der Mittelwert des nativen Pulmonalklappenanulus lag bei $1,67 \pm 0,40$ cm.

In fünf Versuchstieren (41,7 %) konnte der Stent mit Klappe ideal platziert implantiert werden. Bei drei Versuchstieren (25,0 %) kam der Stent zu proximal der nativen Klappe zu liegen und ragte in den rechten Ventrikel. In drei anderen Fällen (25,0 %) war der Stent zu distal der nativen Klappe platziert, sodass diese teilweise noch echokardiographisch sichtbar war. Das Ergebnis der Klappenimplantation im toten Tier ($n=1$; 8,3 %) wurde echokardiographisch nicht untersucht. In diesem Fall wurde die Lage des Stents manuell überprüft.

In zwei Versuchstieren zeigte sich ein paravalvulärer Blutfluss. Eine Undichtigkeit der implantierten Klappe selbst konnte nach der Explantation ausgeschlossen werden.

Zusätzlich wurde nach der Implantation der Gradient der implantierten Pulmonalklappe gemessen. Die Werte variierten von keinem messbaren Gradienten bis zu 36 mmHg. In einem Versuchstier (8,3 %), bei dem nach der Klappenimplantation echokardiographisch kein Gradient messbar war, ließen die hämodynamischen Messungen jedoch einen Spitzengradienten

vermuten. In zwei Fällen (16,7 %) erwies sich der implantierte Stent mit Klappe als zu groß für das entsprechende Versuchstier und in einem Fall (8,3 %) schien die Klappe zu groß für den Stent und damit auch für das Versuchstier.

4.7. Makroskopische Auswertung

Nach der Herzexplantation wurde zunächst die Lage des Stents beurteilt. Es zeigten sich, wie auch echokardiographisch schon vorher bestätigt, drei Lagetypen: Stent zu ventrikelnwärts, Stent zu distal und Stent ideal platziert.

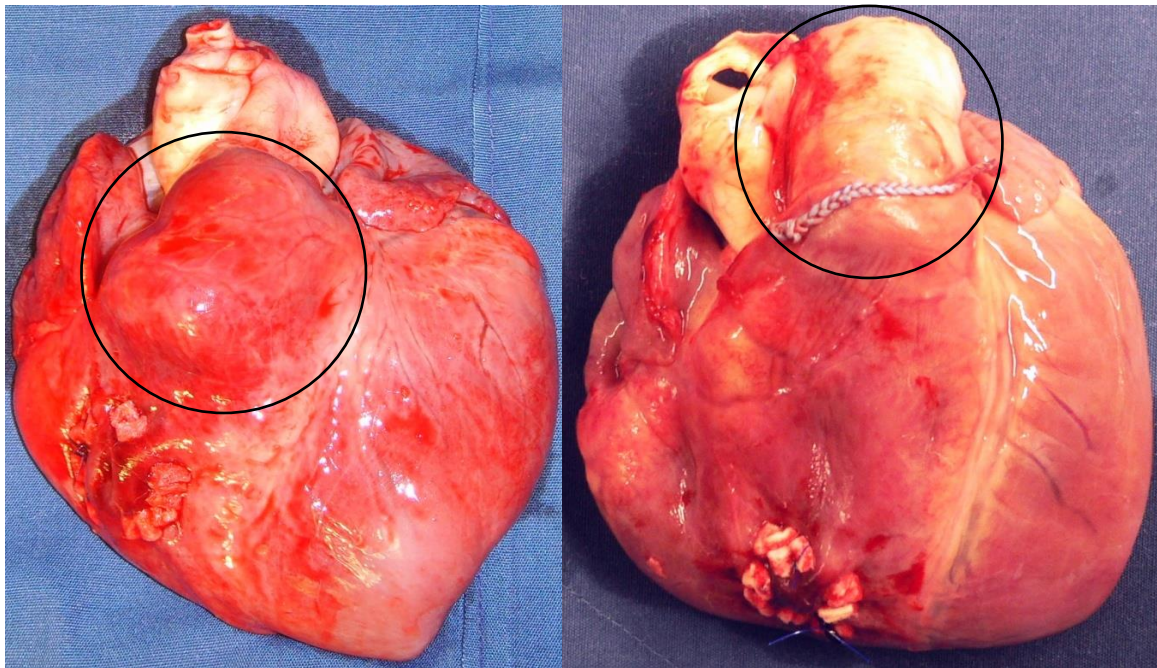


Abbildung 46: Makroskopische Untersuchung des explantierten Herzens; links: Stent zu ventrikelnwärts implantiert, rechts: Stent nach der Implantation ideal platziert

In zwei Fällen (16,7 %) war der implantierte Stent zu lose fixiert und dislozierte während der Herzexplantation. In einem (8,3 %) der drei Fälle, bei denen der Stent zu distal implantiert worden war, zeigte sich dieser bei der Explantation als nicht komplett dilatiert. In den beiden Fällen, in denen ein Nitinolstent gewählt wurde, war dieser in einem Fall (8,3 %) für den Pulmonalklappenannulus eindeutig zu groß gewählt. Der Stent füllte das Gefäß bis zum Beinaheverschluss aus. Im zweiten Fall schien die eingenähte Klappe leicht zu groß für den Stent.

Anschließend folgte die visuelle Beurteilung von jeweils proximal und distal auf die Klappe.

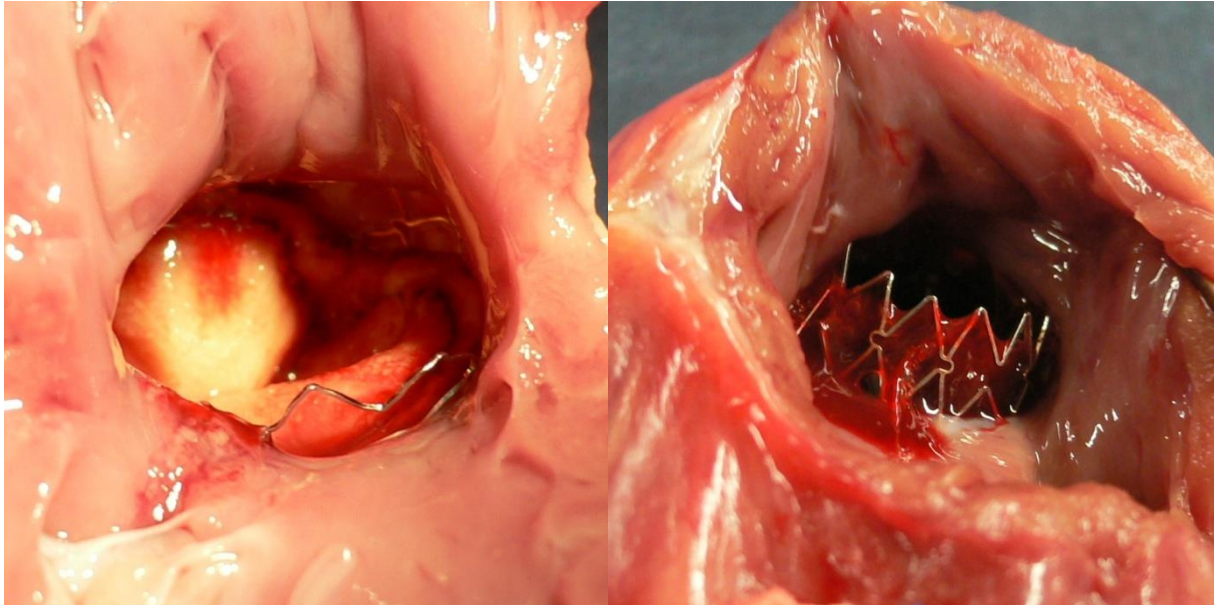


Abbildung 47: Platziertes Stent mit eingenähter Klappe vom Ventrikel aus gesehen (links und rechts)

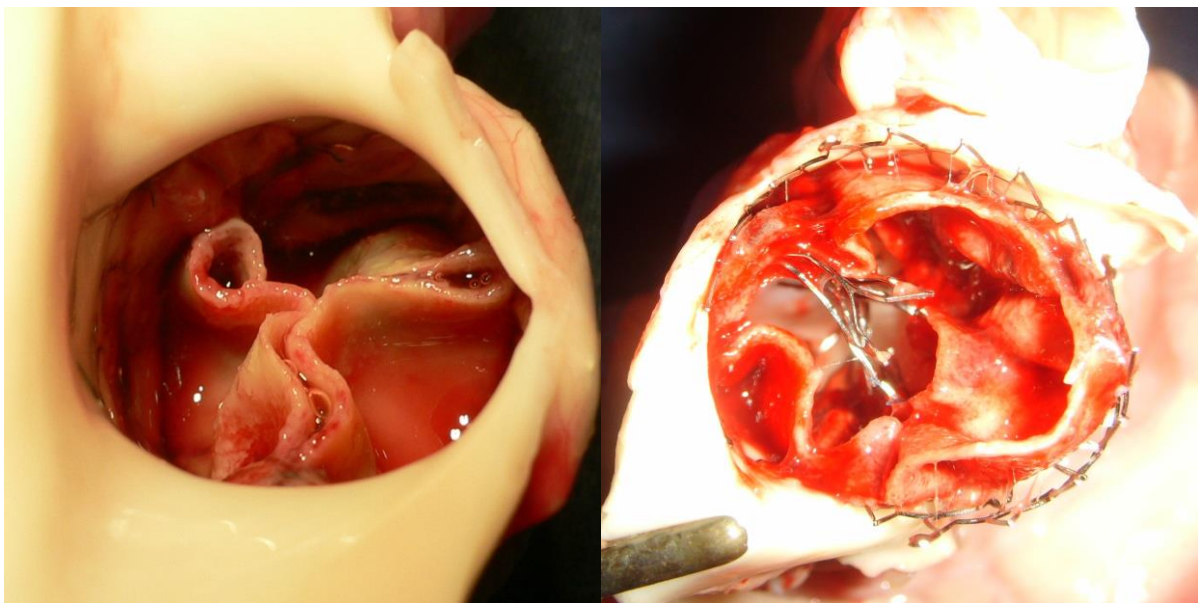


Abbildung 48: Implantierte Klappe in Pulmonalklappenposition von der Pulmonalarterie aus gesehen; links: Klappe etwas zu groß gewählt; rechts: Nitinolstent zu groß für Pulmonalklappenannulus, füllt diesen fast komplett aus

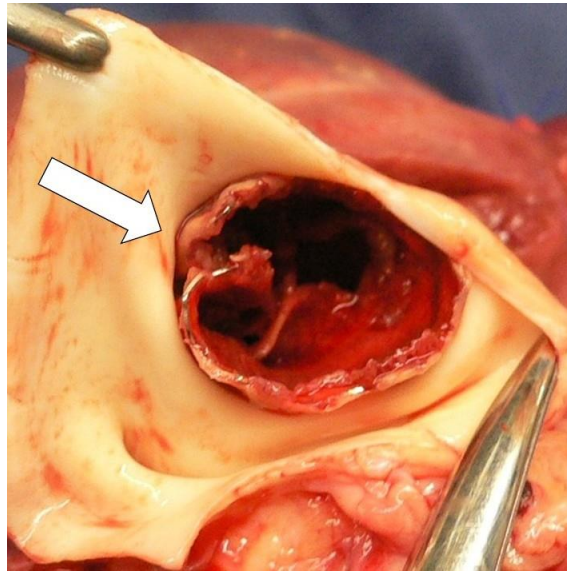


Abbildung 49: Implantierte Klappe von Pulmonalarterie aus gesehen; der weiße Pfeil markiert eine Stentfraktur (gebrochene Stentstrebe)

Durch die Längseröffnung des kompletten rechten Ausflusstrakts konnte auch die genaue Fixierung der im Stent fixierten Klappe untersucht werden. In zwei Fällen (16,7 %) war der Stent sichtbar in der nativen Pulmonalklappe verankert.

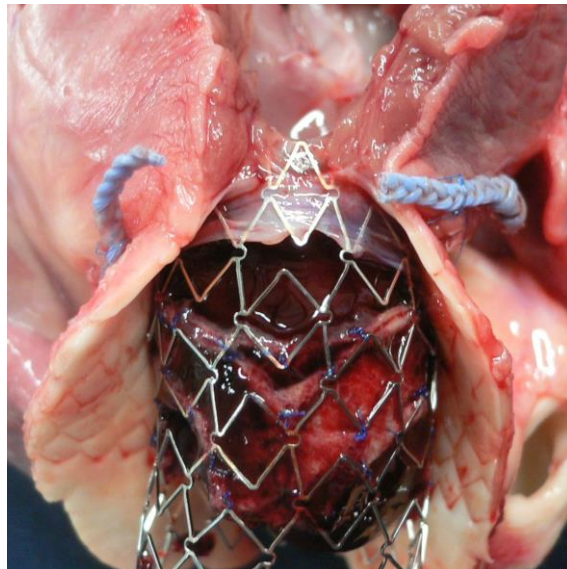


Abbildung 50: Stent mit eingenähter Klappe in der nativen Pulmonalklappe verankert; hellblaues Bändchen=Pulmonalklappenannulusmarkierung; oben im Bild: rechter Ventrikel, unten im Bild: Pulmonalarterie

Die implantierte Klappe wurde nach der Explantation qualitativ auf ihre Suffizienz geprüft (nach Bonhoeffer 2000a). In allen Fällen war die implantierte Klappe nach der Explantation noch suffizient.



Abbildung 51: Im Stent eingenähte Klappe zeigt sich auch nach der Explantation noch suffizient; dargestellt durch eine Wasserprobe (nach Bonhoeffer 2000a)

5. DISKUSSION

Bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, der auch die Pulmonalklappe betrifft, sind im Laufe des Lebens Reoperationen zum Austausch der Klappe unumgänglich (Attmann 2005, Khambadkone 2004). Primäres Ziel ist deshalb der möglichst lange Erhalt der eigenen Klappe, oder wenn schon ein Ersatz durchgeführt wurde, der des Conduits (Bouzas 2005, Powell 1995, Peng 2006). Bis Ende der 1990er Jahre konnten Methoden zur Verlängerung der Conduithaltbarkeit keine Besserung bei einer Pulmonalklappenregurgitation bieten (Ringewald 2012). Im Jahr 2000 allerdings haben Bonhoeffer und Kollegen mit der Einführung des perkutanen Pulmonalklappenersatzes eine Lösung für dieses Problem gefunden und damit die Therapie der angeborenen Herzfehler maßgeblich verändert (Bonhoeffer 2000b). Hierdurch kann die Haltbarkeit eines Conduits verlängert (Lurz 2008), die Reoperationsrate gesenkt (Lurz 2008) und eine mögliche Pulmonalklappeninsuffizienz mit der damit assoziierten kardialen Belastung behoben werden (Ringewald 2012). Doch auch dieser innovativen Methode sind Grenzen gesetzt, wie Größen- und Zugangslimitationen (Zhou 2003, Bacha 2005). Alternative direkte Zugangswege, die diese Einschränkungen umgehen, wurden immer mehr zum Ziel der Forschung (Godart 2009, Huber 2009, Zhou 2003, Schmitz 2008), so auch von dieser Dissertationsarbeit. In Akutversuchen am Schweinemodell wurden hierbei verschiedene Zugangswege zur Durchführung eines Pulmonalklappenersatzes in Hybridmethode verglichen. Die Implantation gelang in allen Versuchstieren (Versuchstier, das während der Operationsvorbereitung versuchsunabhängig verstarb, nicht mit eingerechnet), auch wenn das eine bereits vor der Implantation an nicht unter Kontrolle zu bringendem Kammerflimmern verstarb. Zur Ermittlung des idealen Verfahrens wurden neben verschiedenen Zugangswegen auch Stents, Implantationstechniken und Klappensorten getestet und verglichen.

5.1. Versuchstiere

Relevant für die erfolgreiche Durchführung eines Tierversuchs ist die passende Auswahl der Versuchstiere. Für kardiovaskuläre Forschung am Großtiermodell wurden bereits Modelle mit Ziege, Kalb, Hund, Pavian, Schaf und Schwein verwendet (Björk 1986, Yarbrough 1973, Bianco 1986, Salerno 1998, Gallo 1983, Hasenkam 1988). Für akute und chronische Versuche

im Bereich der Herzklappenchirurgie galt der Hund lange Zeit als „Goldstandard“ der Tiermodelle (Gallegos 2005), wurde dann aber von Schwein und Schaf abgelöst (Swindle 2012, Gallegos 2005).

Vorteile des Schafs sind, neben anatomischer und physiologischer Ähnlichkeiten des kardialen Systems zu dem vom Menschen (DiVincenti 2014, Salerno 1998, Ali 1996) – ausgenommen der Mitralklappenapparat und die kurze Aorta ascendens (Walmsley 1978, Smerup 2004, Ali 1996) – gerade die absehbare Klappenverkalkung sowie eine vorteilhafte Wachstumsrate besonders in jungen Tieren (DiVincenti 2014, Salerno 1998). Diese machen das Schaf zu einem geeigneten Modell zur Untersuchung von Kalzifizierungsmustern von Klappenprothesen sowie zur Evaluation von Operations- und Interventionstechniken im kardiovaskulären Bereich (DiVincenti 2014, Flameng 2011, Boudjemline 2005, Bonhoeffer 2000a). Trotz allem birgt dieses Tiermodell auch seine Limitierungen: So kommt beim Schaf aufgrund der tiefen Lage des Herzens im Thorax und des schmalen Sternums der klassische mediane Zugangsweg nicht in Frage, sodass hier eher standardmäßig eine laterale Thorakotomie mit entsprechenden Risiken durchgeführt wird (DiVincenti 2014, Ali 1996).

Swindle und Kollegen konnten in mehreren Publikationen zeigen, dass das Schwein ein ideales Versuchstier, nicht nur für kardiovaskuläre Versuche, darstellt (Swindle 1984, Swindle 1986, Swindle 1988). Das Herz vom Schwein ist anatomisch dem vom Menschen, bis auf die linke Vena azygos sowie die etwas geringere kardiale Größe (Crick 1998, Swindle 1986, Vilahur 2011), sehr ähnlich (Elmadhun 2013, Vilahur 2011). Gerade neben anderen Versuchstieren hat es im Vergleich zum Menschen den mit am ähnlichsten kardialen Klappenapparat (Sands 1969, Smerup 2004). Gewisse Parallelen zu der humanen Anatomie finden sich zudem auch bei der intrathorakalen Lage des Herzens (Trumble 2004). Obendrein bietet das Schwein Vorteile in Bezug auf durchführbare Zugangswege zum Herzen: Hier sind sowohl die klassische mediane Sternotomie, laterale Thorakotomien als auch ein transxiphoidaler Zugang möglich (Smerup 2004, Swindle 2012, Huber 2009). In der Literatur als Nachteil beschrieben ist das eher fragile Gewebe des porcinen Herzens (Hasenkam 1988, Swan 1971). Andererseits könnte man dies als chirurgische oder interventionelle Herausforderung sehen: Ist ein Eingriff im Modell am Schwein erfolgreich, sollte dieser im weniger fragilen Gewebe des menschlichen Herzens mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls möglich sein. Auch bezüglich der Kosten und Haltung ist das Schwein ein vorteilhaftes Versuchstier (Smerup 2004). Relevant für chronische

Forschungsmodelle ist die Wachstumsrate des Schweins: Da das Hausschwein eine exponentielle Wachstumsrate besitzt, wurden langsamer wachsende Miniaturschweine gezüchtet (Swindle 2013). Diese besitzen abhängig von der Zucht verschiedene Wachstumsraten bzw. vorhersagbare Gewichtsklassen (Swindle 1988, Swindle 2013) und finden vor allem in chronischen Forschungsmodellen Verwendung (Kozlik-Feldmann 2009).

In dieser Studie wurden Hausschweine der Deutschen Landrasse und Kreuzungen mit dieser verwendet. Die Problematik der schnellen Wachstumsrate stellte sich aufgrund des akuten Versuchsmodells nicht. Klarer Vorteil des Schweins als Versuchstier war die Möglichkeit zur Evaluation der unterschiedlichen Zugangswege. Auch war die artgerechte präoperative Haltung von Schweinen in dem für diese Studie genutzten Tierstall im Gegensatz zu Schafen uneingeschränkt möglich.

5.2. Zugangswege

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden in zwei Schritten mehrere Zugangswege zum Herzen verwendet und getestet. Hierbei war die kardiale Übersicht von großer Bedeutung, da nicht nur der rechte Ventrikel für die Punktion gut darzustellen sein musste, sondern auch die Pulmonalarterie, um gegebenenfalls notwendige chirurgische oder manuelle Hilfestellungen durchführen zu können.

Zuerst wurde die mediane Sternotomie für die ersten Versuchstiere genutzt. Diese etablierte Methode bietet eine hervorragende kardiale Übersicht (Smerup 2004). Sowohl beide Herzkammern als auch Aorta und Pulmonalarterie sind gut zugänglich. Die Pulmonalklappenimplantation konnte über diesen Zugang komplikationsarm durchgeführt werden. Auch Zhou und Kollegen haben in ihrer Studie diesen Zugang genutzt, um initial die Durchführbarkeit einer Pulmonalklappenimplantation ohne kardiopulmonalen Bypass mit einer im Nitinolstent fixierten Klappe zu zeigen (Zhou 2003).

Da eine möglichst kleine Eingriffsnarbe auch eines der Ziele der Hybridprozedur ist (Schmitz 2008), und eine mediane Sternotomie für chronische Versuche gemäß den Tierschutzrichtlinien nicht erlaubt ist, wurden in einem zweiten Schritt mehrere Zugangswege zum Herzen, bei denen das Sternum nicht seine Stabilität einbüßt, getestet. Augenmerk wurde dabei wieder auf kardiale Übersicht, aber auch auf Komplikationsrate und reproduzierbare Durchführbarkeit gelegt.

Einer der alternativ gewählten Zugangswege war die quere Thorakotomie. Sie orientierte sich an dem sub- oder transxiphoidalen Zugang, welcher bereits in verschiedenen kardialen Studien verwendet wurde (Huber 2009, Nelson 2012). Da beim Schwein der kardiale Apex primär vom linken Ventrikel gebildet wird (Crick 1998), liegt die eine Zielstruktur, der rechte Ventrikel, eher kranial, genauso wie die zweite Zielstruktur, die Pulmonalarterie. Der Zugang wurde aus diesem Grund etwas nach kranial verlagert und der Schnitt beidseits nach lateral verlängert, um eine suffiziente kardiale Übersicht zu erhalten. Swan und Piermattei haben 1971 die transverse Thorakotomie als Zugang für die Herztransplantation im Schwein gewählt und beschreiben sie als für ihre Zwecke ideal, obwohl dieser Zugangsweg äußerst mühsam und maximal traumatisch ist (Swan 1971). Dies deckt sich auch mit den hier gesammelten Erfahrungen: dieser Zugangsweg erwies sich als komplikationsreich und operationstechnisch subideal, da bei der gewählten Inzisionslokalisation und Länge nur die Herzkammern gut zu erreichen waren, nicht aber Pulmonalarterie oder Aorta.

Die rechtslaterale Thorakotomie war ein weiterer verwendeter Zugangsweg. Dieser wird auch bei Studien zum Vorhofseptumdefektverschluss genutzt (Guiraudon 2009). Da das porcine Herz dextrorotiert ist (Smerup 2004, Crick 1998), sollten die rechtsliegenden Strukturen über diesen Zugang besser zugänglich sein. Beim Schaf als Versuchstier wird auch die rechtslaterale Thorakotomie für Eingriffe des rechten Herzens verwendet (DiVincenti 2014, Ali 1996). Obwohl rechter Ventrikel und Vorhof gut darstellbar waren, zeigte sich dieser Zugang wegen der unzureichenden Zugänglichkeit der großen Gefäße und der erhöhten Komplikationsrate als nachteilhaft.

Als idealer Zugang erwies sich die untere Teilsternotomie. Da der kraniale Teil des Brustbeins mit Manubrium erhalten bleibt, ist die Stabilität des Sternums nach wie vor gegeben. Lozonschi und Kollegen haben diesen Zugang bereits erfolgreich für akute und chronische Studien zur transapikalen Mitralklappenimplantation genutzt (Lozonschi 2008, Lozonschi 2010). Sowohl linker und rechter Ventrikel als auch Pulmonalarterie und Aorta waren so ausreichend gut zugänglich. Insgesamt zeigte sich dieser Zugang komplikationsarm und leicht erfolgreich reproduzierbar.

5.3. Verwendete Stents und Implantationstechniken

Im Bereich der angeborenen Herzfehler kamen Stents zum ersten Mal Ende der 1980er Jahre zum Einsatz (O'Laughlin 1991, O'Laughlin 1998). Neben verengten Pulmonalarterien, rechts-ventrikulärem Ausflusstrakt und venösen Anastomosen (O'Laughlin 1993) hat sich vor allem das Stenten von Conduits zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie etabliert, sodass die Haltbarkeit des Conduits verlängert werden kann (Peng 2006, Powell 1995). Dieses Standardverfahren haben Bonhoeffer und Kollegen genutzt, um eine in einem Platinum-Iridium-Stent fixierte bovine Jugularvenenklappe als Pulmonalklappenersatz perkutan zu implantieren (Bonhoeffer 2000a, Bonhoeffer 2000b). Seitdem liegt ein Augenmerk der Forschung auf der Optimierung des Stents für dieses Verfahren.

Primär unterscheidet man zwischen ballonexpandierbaren und selbstexpandierbaren Stents (Duerig 2002):

Ballonexpandierbare Stents waren die ersten am Markt erhältlichen Stents. Zu ihnen gehört neben Edelstahl unter anderem auch der von Bonhoeffer genutzte Platinum-Iridium-Stent (Duerig 2002). Ballonexpandierbare Stents haben im Vergleich zu selbstexpandierbaren Stents eine mindestens dreimal so hohe radiale Steifigkeit (Duerig 2002). Die Gefäßcompliance wird durch das Stenten mit dieser Art von Stent signifikant gesenkt (Duerig 2002). Das Gefäß passt sich dem Stent an (Duerig 2002). Ein ballonexpandierbarer Stent ist in seiner Ausdehnung statisch, kann sich jedoch unter Umständen im Langzeitverlauf geringfügig wieder zusammenziehen und so an Durchmesser verlieren (sogenanntes „chronic recoil“) (Duerig 2002). Einzige Option, den Durchmesser wieder zu erweitern, ist eine erneute Ballondilatation, sodass auf Dauer gesehen ein ballonexpandierbarer Stent immer eher näher dem Lumen des Gefäßes lokalisiert bleibt (Duerig 2002).

Selbstexpandierbare Stents hingegen haben eine geringere Steifigkeit im Vergleich zu ballonexpandierbaren Stents, sodass bei ihrer Verwendung die radiale Gefäßcompliance besser erhalten ist (Duerig 2002). Zudem neigen sie dazu, sich auch nach ihrer Implantation weiterhin geringfügig auszudehnen: Folge ist die Einwanderung in die Gefäßwand (Duerig 2002). Ein selbstexpandierbarer Stent integriert sich in das Gefäß und ist nicht, wie der ballonexpandierbare Stent, eher nahe dem Lumen lokalisiert (Duerig 2002).

Eine der bekanntesten Legierungen für selbstexpandierbare Stents ist Nitinol (Singh 2007). Es besteht aus den Metallen Nickel (Ni) und Titan (Ti) und gehört zu den Gedächtnis-Legierungen (Barras 2000). In den 1960er Jahren wurde es von Buhler und Kollegen im Naval Ordnance Laboratory (NOL) in Silver Spring, Maryland, USA entwickelt und kam so zu seinem Namen (Buehler 1963, Barras 2000). Eine reversible Änderung auf atomarer Ebene abhängig von der Temperatur ist ursächlich für die besonderen Gedächtniseigenschaften der Legierung (Gisser 1994). In der Niedrigtemperaturphase, auch Martensit genannt, ist das Nitinol gut verformbar. Bei der Hochtemperaturphase, Austenit, ist die Legierung rigide, stabil und wesentlich weniger flexibel (Barras 2000, Gisser 1994). Das Nitinol benötigt nur wenige Millisekunden, um von der flexiblen Martensit- in die stabile Austenitform zu wechseln (Barras 2000).

Die anatomisch eher unterstützende und weniger forcierende, aber kontinuierliche Wirkung bzw. Kraft des Nitinolstents ist gerade im Bereich der angeborenen Herzfehler nach komplexen Korrekturoperationen von Bedeutung, da sich das Nitinol eher an Anatomie und Gewebeeigenschaften anpasst (Duerig 2002, Attmann 2006b, Metzner 2010b). Die Kraft bzw. die Steifigkeit des selbstexpandierenden Stents reicht jedoch nicht aus, um zum Beispiel ein kalzifiziertes Conduit aufzudehnen, sodass in diesem Fall eine vorherige Ballondilatation durchgeführt werden muss (Attmann 2005, Duerig 2002). Die am Gefäß vorhandenen Kräfte sind abhängig von der Gefäßcompliance (Duerig 2002). Die Stärke dieser Kraft konnte auch in der hier beschriebenen Studie gezeigt werden. Bei einem der Versuchstiere wurde ein etwas zu großer Nitinolstent zur Implantation gewählt. Würde die Kraft des Stents die des Gefäßes übersteigen, könnte dieses so zur Überdehnung oder auch zur Ruptur gebracht werden. Dies war jedoch nicht der Fall. Der Nitinolstent hat nicht die Kraft besessen, den Truncus pulmonalis aufzudehnen, sondern steckte zusammengedrückt im Gefäß und führte beinahe zu einem kompletten Verschluss des Lumens.

Die Komplikationen, die bei der Verwendung von Stents auftreten können, sind vielseitig: Stentembolisation und Fehlpositionierung, Einengung umliegender Strukturen, Stentfraktur mit möglicher Embolisation und Stentthrombose (O'Laughlin 1995, Peng 2006, Bergersen 2006, Menon 2008), aber auch Gefäß- oder Conduitrupktur bzw. Verletzung, Ballonruptur (O'Laughlin 1991, Peng 2006) und im Langzeitverlauf Restenose, Pseudoaneurysmaentstehung und Endokarditis (O'Laughlin 1995, Powell 1995).

Mit am häufigsten kommen in Zusammenhang mit dem Conduitstenting und der perkutanen Pulmonalklappenimplantation die Stentfrakturen vor (Nordmeyer 2007, Peng 2006). Ursächlich hierfür ist ein zirkulär auf den Stent wirkender Druck (Nordmeyer 2007, Peng 2006). Der Stent kann sowohl longitudinal als auch transversal ausgerichtet brechen; zusätzlich können mehrere Stentfragmente entstehen, die embolisieren (Peng 2006).

Peng und Kollegen zeigten in ihrer Langzeitverlaufsstudie bei der Behandlung von verengten Conduits zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie mit Edelstahlstents eine Stentfrakturrate von über 40 % (Peng 2006). In 89 % lag der gebrochene Stent direkt hinter dem Brustbein bzw. der Brustwand (Peng 2006). Nordmeyer und Kollegen hingegen beschrieben in ihrer Studie die Lokalisation der Stents nicht als Risikofaktor für die Fraktur (Nordmeyer 2007). Risikofaktoren bei ihnen waren: das Stenting eines nativen rechtsventrikulären Ausflusstrakts, das Stenting eines nicht kalzifizierten rechtsventrikulären Ausflusstrakts sowie das leichte Zusammenziehen des bereits dilatierten Stents während der Ballondeflation (Nordmeyer 2007). Lurz und Kollegen verwendeten zur perkutanen Pulmonalklappenimplantation die Melody-Klappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) (Lurz 2008), die einen Platin-Iridium-Stent enthält (McElhinney 2013). Bei ihnen traten 21 % Stentfrakturen im Patientenkollektiv auf (Lurz 2008), obwohl Platin-Iridium als weniger stentfrakturgefährdet gilt (Nordmeyer 2007). Weitere Klappen, wie die Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA), haben bis jetzt noch keine erhöhte Stentfrakturrate gezeigt, obwohl der verwendete Stent aus Edelstahl besteht (Boone 2010, Kenny 2011). Eine neue Entwicklung von Edwards ist der Cobalt-Chrom-Stent, der dünnere Stentstreben und ein eher offenes Design bei gleicher Stabilität ermöglicht (Webb 2009).

Von einigen Autoren wird das „Prestenting“ vor der eigentlichen perkutanen Pulmonalklappenimplantation zur Senkung des Stentfrakturrisikos empfohlen (Nordmeyer 2010, Haas 2013).

In der hier beschriebenen Studie wurden neben Nitinol- auch Cobalt-Chrom-Stents verwendet. Nur in einem dieser ballonexpandierbaren Stents trat eine Stentfraktur auf. Die Stents erwiesen sich sonst sowohl vor der Klappenimplantation beim Crimpen, während der Implantation, als auch danach bei der Explantation als äußerst stabil. Selbst nach Wiederverwendung einzelner Metallstents wiesen diese nur in dem einen beschriebenen Fall ein Frakturzeichen auf. Allerdings wurden in der hier geschilderten Akut-Tier-Studie die Stents nur auf Kurzzeitbelastung getestet. In der Literatur beschrieben treten Stentfrakturen vor allem im weiteren Verlauf nach der Implantation auf (Peng 2006, McElhinney 2010).

Abhängig von dem verwendeten Stent wird die Implantationstechnik gewählt. Zur Implantation des ballonexpandierbaren Stents ist dieser, wie der Name schon sagt, auf einen Ballon gecrimpt. Wenn keine zusätzlich schützende Hülle vorhanden ist, kann der Stent theoretisch beim Einführ- und Implantationsvorgang auch verrutschen (Duerig 2002). Der selbstexpandierbare Stent dagegen wird zur Implantationsvorbereitung in seiner flexiblen Phase zusammengedrückt und von einer beweglichen Hülle umschlossen, die ihn so in dieser Form hält (Duerig 2002). Nach Positionierung des Stents wird beim Implantationsvorgang die Hülle zurückgezogen, sodass der Stent aufspringt (Duerig 2002, Barras 2000). Der auf dem Ballon gecrimpte Stent hingegen wird an der Zielstelle positioniert und der Ballon dann aufgedehnt. Lange galt der ballonexpandierbare Stent deshalb als wesentlich genauer, was die Platzierung angeht (Oesterle 1998, Duerig 2002). Neuere Implantationssysteme erlauben aber ein fast vergleichbares Ergebnis auch für selbstexpandierbare Stents (Duerig 2002).

Vereinzelt werden in der Literatur ungewollte Stentbewegungen auch von ballonexpandierbaren Stents sowohl beim Einführvorgang als auch beim Implantationsvorgang selbst beschrieben (O'Laughlin 1995, Berman 2012).

Auch relevant für die Implantation ist die Punktionsstelle am rechten Ventrikel: Diese wurde besonders weit entfernt von der Pulmonalklappe nahe am Margo acutus gewählt, um eine möglichst gerade Steckung zur Einführung des Implantationsdevices zu erhalten und so ein sichereres Implantieren zu gewährleisten.

In der hier beschriebenen Studie wurden sowohl für die ballonexpandierbaren als auch die selbstexpandierbaren Stents bereits etablierte Implantationssysteme verwendet. Trotzdem sind Implantationsproblematiken, vor allem beim Entfernen des Implantationsmaterials, aufgetreten. In einem Fall hat sich der Führungsdraht verhakt und musste über einen Judkins-Katheter geborgen werden.

Obwohl Duerig und Wholey in ihrer Publikation das folgende Problem eher als veraltet einordnen (Duerig 2002), trat trotzdem in einem weiteren Fall der hier aufgeführten Studie eine Adhäsion zwischen gemounteter Klappe und Ballonkatheter auf, sodass der Stent mit Klappe beim Entfernen des Katheters in den Ventrikel gezogen wurde.

5.4. Klappensorten

Forschung an unterschiedlichen Klappensorten sind in den meisten Fällen chronische Versuche am Schafmodell, um Kalzifizierungsmuster zu untersuchen (Flameng 2011, Herijgers 1999). Ziel der hier beschriebenen Studie war, bei den verwendeten Klappensorten die Implantationstauglichkeit und das Kurzzeitergebnis zu überprüfen. Die zum einem genutzte bovine Jugularvenenklappe ist spätestens seit der Einführung des Contegra-Conduits (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in der Behandlung der angeborenen Herzfehler bekannt (Breyman 2009). Auch Bonhoeffer verwendete für den ersten perkutanen Pulmonalklappenersatz eine bovine Jugularvenenklappe (Bonhoeffer 2000b). Diese wurde später als Melody Pulmonal-Transkatheter-Herzklappe (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) bekannt (McElhinney 2013).

Die hier verwendete präservierte bovine Jugularvenenklappe konnte eingenäht in einen Stent mehrmals auf die notwendige Größe gecrimpt und problemlos implantiert werden.

Des Weiteren wurden bereits etablierte bovine Perikardklappen von Sorin (früher: Sorin S.p.A., Saluggia, VC, Italien; jetzt gemeinsam mit Cyberonics Inc.: LivaNova PLC, London, United Kingdom) genutzt: sowohl das Modell Pericarbon Freedom SOLO also auch das Modell Pericarbon Freedom Stentless kamen zum Einsatz. Diese werden normalerweise für den chirurgischen, gerüsthfreien Aortenklappenersatz verwendet. Auch die Edwards SAPIEN Pulmonic Transkatheterklappe (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA, USA) besteht aus bovinem Perikard (Kenny 2011).

Die in dieser Studie verwendeten bovinen Perikardklappen ließen sich komplikationslos wiederholt crimpen und implantieren. Sie zeigten nach der Explantation keine Insuffizienz.

Die dritte verwendete Klappe ist eine gesprühte Polyurethanklappe. Polyurethan gehört mit zu den besten bio- und blutkompatiblen Materialien und wird deshalb bei vielen medizinischen Produkten verwendet (Zdrahala 1999, Thierfelder 2013). Obwohl es unter den Polymeren die besten Eigenschaften in Bezug auf Biokompatibilität, Haltbarkeit und Thrombembolieresistenz zeigt (Metzner 2010a), konnte es sich als Material für künstliche Herzklappen aufgrund unzureichender Ergebnisse bei in vivo-Versuchen bis jetzt noch nicht durchsetzen (Metzner 2010a). Neuere Forschungen versuchen dies zu ändern. Däbritz und Kollegen haben eine Polycarbonateurethanklappe in Aortenposition mit äußerst erfolgreichen Ergebnissen getestet (Däbritz 2004). Die gleiche Art von Polyurethanklappe wurde auch von Metzner zur perkutanen Pulmonalklappenimplantation im Schafmodell verwendet (Metzner 2010a), wobei die Polyurethanklappen im Nitinolstent mittels einer „Dip-Coating“-Technik (Mecora Medizintechnik

GmbH, Aachen, Deutschland) hergestellt wurden (Attmann 2006c). Hashimoto und Kollegen verwendeten für ihre Untersuchung im Schweinmodell in Aortenposition eine regenschirmartig aufgespannte Klappe aus einer Polyurethanmembran, verbunden mit einem Nitinolstent (Hashimoto 2008). Obwohl die Stentimplantation durchführbar war, zeigte sich eine Thrombusbildung innerhalb der Klappe (Hashimoto 2008).

In der hier beschriebenen Studie wurde eine komplett neuartig hergestellte Polyurethanklappe genutzt. Die, wie bereits im Kapitel 3.1.3.2.3. Gesprühte Polyurethanklappe beschrieben, speziell gesprühten Klappen, gehörten zu der ersten Produktreihe, die gefertigt wurde. Man konnte sie problemlos in die verwendeten Stents einnähen. Sowohl das wiederholte Crimpen der im Stent fixierten Klappen als auch die Implantation selbst war reibungslos möglich.

Bei Akutversuchen ist eine Untersuchung auf Kalzifizierung der verwendeten Klappensorten nicht möglich, sodass der Schwerpunkt primär bei der Kontrolle von möglichen mit der Klappe assoziierten Thromben lag.

In dieser Studie war nur in einem Fall, bei der ersten durchgeführten Implantation, eine eindeutige Thrombusbildung nachweisbar. Bei den folgenden Versuchen war nach der intravenösen Gabe von Acetylsalicylsäure zur Implantation keine vergleichbare Zuthrombosierung der Klappe im Rahmen der Postimplantationsuntersuchung mehr festzustellen.

5.5. Hämodynamik und weitere Analysen

Nach einer Klappenimplantation ist der gemessene Gradient über dieser Klappe einer der relevantesten Werte, da dieser direkt mit dem Implantationserfolg korreliert. Man kann grundsätzlich davon ausgehen: Je geringer der Gradient, desto besser der Durchfluss, somit desto geringer die Stenose. In der hier beschriebenen Studie wurde der systolische Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation gemessen. Da der Stent mit Klappe in einen gesunden rechtsventrikulären Ausflusstrakt implantiert wurde, ist anzunehmen: Je näher der Postimplantationsgradient an dem Gradienten vor der Klappenimplantation ist, desto besser ist das Ergebnis. Es zeigte sich in sieben Versuchstieren ein erhöhter Postimplantationsgradient im Vergleich zum Vorwert, trotz an sich komplikationsloser Implantation.

Dies kann unterschiedliche Ursachen haben:

Im ersten Versuchstier wurde eine, an den distalen Enden in einen Metallstent eingenähte, bovine Jugularvenenklappe implantiert. Postoperativ zeigte sich, jedoch nur echokardiographisch und nicht invasiv überprüft, ein erhöhter Gradient von 36 mmHg. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der von Khambadkone bereits beschriebene „Hammock-Effekt“ (Khambadkone 2005), wobei die mittig am Stent nicht fixierte Jugularvene sich in das Lumen wölbt und so zur Stenose führt. Bei Khambadkone und Kollegen trat eine Stenose aufgrund des „Hammock-Effekts“ in 7 von 59 Patienten, die mit einer perkutanen Klappenimplantation behandelt wurden, auf (Khambadkone 2005). In der hier beschriebenen Studie wurde dieselbe bovine Jugularvenenklappe drei Mal implantiert, aber nur einmal kam es zu einem äußerst ausgeprägten „Hammock-Effekt“.

Im vierten Versuchstier zeigte sich nach der Klappenimplantation ein auffällig erhöhter Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie. Mögliche Ursache hierfür könnte ein leicht verrutschter, fehlpositionierter Stent sein. Nach der eigentlich erfolgreichen Implantation hatte sich der Führungsdraht verhakt und musste nach vermehrter Manipulation über einen Judkins-Katheter geborgen werden. In der echokardiographischen Pulmonalklappenanulussmessung vor der Klappenimplantation wurde ein insgesamt als groß zu wertender Diameter (>20 mm) gemessen, was eine mögliche Positionsänderung des Stents im Zuge der Manipulation noch wahrscheinlicher macht.

Sowohl im sechsten als auch im achten Versuchstier wurde trotz komplikationsloser Implantation ein etwas erhöhter Gradient von 11 bzw. 15 mmHg zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie gemessen. Ein möglicher Grund zeigte sich in der Echokardiographie: Es schien, als wäre die neu implantierte Klappe etwas zu groß für den Anulus bzw. den Stent, da sich diese in beiden Fällen in der Echokardiographie sichtbar nicht suffizient aufstellte bzw. bewegte.

Das siebte Versuchstier stellte einen besonderen Fall dar: Die Implantation verlief problemlos. Echokardiographisch wurde über der neu implantierten Klappe kein relevanter Gradient gemessen. Invasiv wurde allerdings ein systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie von 40 mmHg festgestellt. Eine mögliche Ursache hierfür ist der gewählte Stent. Dieser war im siebten Versuchstier größer gewählt als in den anderen. Bei einem eher

kleinen nativen Pulmonalklappenannulus (<15 mm) könnte dies zu einer Verlegung der anatomischen Strukturen geführt haben, was so gegebenenfalls den erhöhten Gradienten bei der invasiven Messung erklären würde.

Im neunten Versuchstier wurde eine Klappe mit Nitinolstent implantiert. Der invasiv gemessene Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie lag bei 11 mmHg. Nach der Explantation des Herzens zeigte sich der Nitinolstent nicht entfaltet, sondern in den Truncus pulmonalis gequetscht.

Im letzten Versuchstier wurde ebenfalls ein leicht erhöhter Gradient gemessen. Obwohl die im Stent fixierte Klappe ideal platziert implantiert war, zeigte sich nach der Explantation vom Ventrikel aus gesehen proximal ein leichter Stentknick ins Lumen, was den etwas erhöhten systolischen rechtsventrikulären Druck im Vergleich zum systolischen pulmonalarteriellen Druck erklären könnte.

Insgesamt konnte zwischen den systolischen kalkulierten Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Boudjemline und Kollegen konnten 2005 im Schaf eine erfolgreiche Pulmonalklappenimplantation entweder über einen transkutanen oder transventrikulären Zugang durchführen (Boudjemline 2005). Allerdings war bei ihnen der Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Implantation signifikant unterschiedlich, wobei vor der Klappenimplantation noch ein „Banding“ des Truncus pulmonalis mit selbstexpandierenden Metallringen zur Diameterverringering erfolgte (Boudjemline 2005).

Beim arteriellen Mitteldruck zeigte sich zwischen den Werten vor und nach der Klappenimplantation ein signifikanter Unterschied. Post implantationem war der Mitteldruck niedriger gemessen als prä implantationem. Ein vergleichbares Phänomen zeigte sich auch bei Attmann und Kollegen bei der perkutanen Implantation einer im Nitinolstent fixierten Klappe im Schafmodell (Attmann 2005, Attmann 2006b). Der Blutdruckabfall war in ihren Untersuchungen nach kurzer Zeit reversibel, sodass man vermuten kann, dass dies auch auf die hier durchgeführte Studie übertragbar ist.

Zusätzlich wurden auch blutgasanalytische Messungen des Laktatwertes durchgeführt. Laktat ist ein Produkt der anaeroben Glykolyse und gilt als früher Marker einer akuten Ischämie (Jennings 1991, O'Connor 2012). Eine Laktaterhöhung kann aber auch ohne Hypoxie durch z.B. Medikamente oder Thiaminmangel ausgelöst werden (Campbell 1984, O'Connor 2012, Burchardi 2011, Cohen 1983). Ein erhöhter Laktatwert wird als vielseitiger Indikator genutzt: so etwa zur Evaluation eines Schocks bzw. Traumas und assoziierter Mortalität, zur Evaluation von Organfunktion wie Leberfunktion, oder aus kardialer Sicht zur Evaluation des Low-Output-Syndroms, sowie auch zur Früherkennung von z.B. Darmischämien (Burchardi 2011). Auch die intra- und postoperative Auswertung des Laktatwerts gerade in Zusammenhang mit Herzoperationen und kardiopulmonalem Bypass werden in der Literatur viel untersucht und diskutiert (Ikonomidis 1994, Koh 1999, O'Connor 2012, Moffitt 1970, Pischke 2015, Wollert 1990). Da ein erhöhter Laktatwert im Zuge einer herzchirurgischen Operation nichts Außergewöhnliches darstellt (O'Connor 2012), war ein mögliches Auftreten einer Hyperlaktatämie bei einem kardialen Eingriff auch ohne kardiopulmonalen Bypass, wie in der hier beschriebenen Studie, zu erwarten. Ab einem Laktatwert von mehr als 5 mmol/l mit zusätzlicher metabolischer Azidose spricht man von einer Laktatazidose (Stacpoole 1993, Burchardi 2011). Eine Laktatazidose wurde nach der Klappenimplantation in drei Versuchstieren gemessen. In diesen (PK2, PK3, PK4) trat vor der Implantation Kammerflimmern auf, was theoretisch aufgrund des in der Zeit fehlenden kardialen Auswurfs zu einer temporären Gewebhypoxie und damit zur erhöhten Laktatbildung geführt haben könnte.

Ein isolierter erhöhter Laktatwert von über 5 mmol/l wurde nach der Klappenimplantation noch im Versuchstier Nummer 9 und bereits prä implantationem im letzten Versuchstier (PK13) gemessen. Da in beiden jedoch kein Kammerflimmern auftrat, bietet dies keine Erklärung für die Hyperlaktatämie. Untypisch und nicht nachvollziehbar war der stark erhöhte Präimplantationslaktatwert des letzten Versuchstiers, mit anschließendem Abfall nach der Klappenimplantation.

Um eine genaue myokardiale Laktatfreisetzung nachzuweisen, kann die Laktatextraktion (in Prozent) nach folgender Formel berechnet werden (Wollert 1990, Koh 1999):

$$\text{Laktatextraktion} = \frac{\text{Laktatwert arteriell} - \text{Laktatwert Sinus coronarius}}{\text{Laktatwert arteriell}}$$

Ist der errechnete Wert negativ, so wurde vom Myokard Laktat produziert. Dies entspricht der netto myokardialen Laktatproduktion (Koh 1999). In der hier beschriebenen Studie wurden keine gezielten Blutproben aus dem Sinus coronarius entnommen, sodass dieser Laktatwert nicht bestimmt und eine Berechnung der myokardialen Laktatextraktion nicht durchgeführt wurde. Dies könnte in zukünftigen Studien noch zusätzlich untersucht werden.

5.6. Problematiken und Lösungen

Bei der Pulmonalklappenimplantation im Hybridverfahren können verschiedene Problematiken auftreten. Diese sind den Komplikationen, die bei einer Stentimplantation im Allgemeinen oder bei einer perkutanen Klappenimplantation vorkommen, nicht unähnlich. Von besonderer Bedeutung ist es deshalb, suffiziente Lösungen zu finden, um diese möglichst zu verhindern.

Stentmigration bzw. Fehlposition wird in der Literatur als eine der Hauptproblematiken im Zusammenhang mit einer Stentimplantation beschrieben (Peng 2006, Khambadkone 2005) und benötigt in den meisten Fällen eine offene Operation, um den Stent zu bergen (Peng 2006, Kostolny 2008). Primäres Ziel muss deshalb schon initial der bessere Halt des Stents sein, um eine Migration im Vorhinein zu verhindern: Eine Möglichkeit bietet das sogenannte „Oversizing“ (Attmann 2005). Attmann und Kollegen empfehlen bei der Implantation eines Nitinolstents die Verwendung eines 20 % größeren Stents als der gemessene Truncus pulmonalis (Attmann 2005). Ein zu groß gewählter Stent kann jedoch auch Nachteile bieten, da gegebenenfalls eine suffiziente Dilatation bzw. Entfaltung des Stents nicht möglich ist oder unter Umständen auch anatomische Strukturen verlegt werden können. Beides trat bei dieser Arbeit auch in jeweils einem Versuchstier auf.

Eine weitere Option ist die lokale Stentfixierung von außen. Gerade die Hybridmethode zum Pulmonalklappenersatz bietet hierfür beste Bedingungen. Auch in der Literatur wird die Fixierung des Stents mit der neuen Pulmonalklappe mit einzelnen Nähten beschrieben (Boudjemline 2005, Dittrich 2008, Marianeschi 2008, Huber 2009). In der hier beschriebenen Studie wurden die implantierten Stents nicht zusätzlich fixiert. Die einzelnen Zugänge wurden aber auf die Zugänglichkeit der Pulmonalarterie geprüft, um bei zukünftigen Versuchen falls notwendig eine Fixierung zu ermöglichen. In zwei Fällen zeigte sich eine erhöhte Stentmobilität, sodass hier externer Halt von Vorteil gewesen wäre.

Wichtig für den suffizienten Halt des Stents ist die richtige Platzierung (Cools 2015, Webb 2004). Diese kann sich in einigen Fällen als schwierig erweisen, sodass sich gerade bei der Hybridmethode die Anbringung einer röntgendichten Markierung direkt am Pulmonalklappenannulus anbietet. Boudjemline und Kollegen verwendeten einen röntgendichten Metalldraht in einem Plastikschauch: Zwei dieser Markierungen wurden am Truncus pulmonalis platziert und wirkten noch zusätzlich wie ein „Banding“ zur Verringerung des Durchmessers (Boudjemline 2005). Godart und Kollegen nutzten in ihrer Studie ebenfalls zwei röntgendichte Marker: einen am Pulmonalklappenannulus, einen distal davon im Bereich des vorab durchgeführten „Bandings“ (Godart 2009). Bei der hier beschriebenen Studie wurde in sieben Versuchstieren eine Markierung des Pulmonalklappenannulus durchgeführt. Hierdurch konnte aufgrund der schnelleren Orientierung nicht nur der Stent mit Klappe wesentlich leichter implantiert, sondern damit auch Kontrastmittel eingespart werden.

Eine weitere Komplikation, die im Zusammenhang mit einer Klappenimplantation auftreten kann, ist ein paravalvuläres Leck bzw. ein paravalvulärer Blutfluss. Dies kann auch bei im Stent fixierten Klappen auftreten und entsteht meistens durch ungünstige Positionierung und Größenmismatch zwischen Zielgefäß und klappentragendem Stent (Cools 2015, Webb 2004, Schreiber 2007). In dieser Studie trat in zwei Fällen ein paravalvulärer Blutfluss auf. Im ersten Versuchstier zeigte sich bei der echokardiographischen Kontrolle nach der Implantation eine Insuffizienz. Bei der Wasserprobe nach der Explantation war diese aber nicht nachweisbar. Eine Begründung könnte der bereits erklärte „Hammock-Effekt“ sein (Khambadkone 2005). Da die bovine Jugularvenenklappe nur an den distalen Enden im Stent fixiert war, könnte ein möglicher paravalvulärer Blutfluss zwischen Stent und Jugularvene das echokardiographische Ergebnis erklären (nach McElhinney 2013). Lösung hierfür sind zusätzliche mittige Fixurngsnähte zwischen klappentragendem Gefäß und Stent. Genau dies wurde auch bei den folgenden Generationen der Melody-Klappe umgesetzt, nachdem in der ersten Generation der „Hammock-Effekt“ zu Re-Eingriffen geführt hatte (Khambadkone 2005). Das zweite paravalvuläre Leck trat nach einer eigentlich komplikationslosen Klappenimplantation auf. Nach der Herzexplantation wurde der rechte Ventrikel eröffnet. Der Stent zeigte sich proximal ins Lumen geknickt und war so höchstwahrscheinlich ursächlich für den paravalvulären Blutfluss, obwohl sich die distale Stentlage als einwandfrei erwies.

Nicht außer Acht zu lassen ist vor allem auch die potentielle Problematik einer möglichen Kompression der Koronargefäße durch den klappentragenden Stent, da diese – wenn bis jetzt auch

nur selten – zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann (Ringewald 2013, Biermann 2012, Kostolny 2008). In der Literatur wird deshalb vor der Implantation eine Testung der Koronargefäße mittels Balloninflation im Bereich der Klappenlandezone und Koronarangiographie beschrieben (Haas 2013, Ringewald 2013). Biermann und Kollegen empfehlen auch nach der Implantation eine selektive Koronarangiographie, um eine koronare Kompression sicher ausschließen zu können (Biermann 2012). Eine Problematik mit den Koronargefäßen zeigte sich auch in einem Fall dieser Studie: Nach der queren Thorakotomie als Zugangsweg trat beim Einführen der Implantationsschleuse Kammerflimmern auf. Wahrscheinlichste Ursache war eine Kompression der Koronargefäße. Nach Defibrillation erholte sich das Versuchstier wieder. Die Klappe konnte noch implantiert werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Mit der Erkenntnis, dass es sich bei der Pulmonalklappenregurgitation nicht um einen harmlosen unbedeutenden Nebeneffekt (Bouzas 2005) nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler handelt, hat sich die Therapie in Bezug auf die Pulmonalklappe maßgeblich geändert (Bouzas 2005). Folglich müssen sich diese Patienten im Laufe ihres Lebens zahlreichen Reoperationen unterziehen (Attmann 2005). Bonhoeffer und Kollegen haben mit ihrer Methode, perkutan eine Pulmonalklappe zu implantieren (Bonhoeffer 2000b), eine Möglichkeit entwickelt, die Risiken der offenen Reoperation am Herz zu umgehen (Ringewald 2012). Doch auch dieser Methode sind Grenzen gesetzt (Bacha 2005). Neuere Forschungen befassen sich mit diesen Problematiken (Schmitz 2008, Godart 2009, Huber 2009), so auch die hier beschriebene Studie. Ziel war, im akuten Großtierversuch am Schweinemodell verschiedene Zugangswege für den pulmonalen Klappenersatz in Hybridtechnik zu evaluieren, um so die chronische Versuchsreihe zu ermöglichen. Es wurden neben diversen Zugangswegen auch Stentsorten und Klappenarten sowie die zugehörigen Implantationstechniken getestet und verglichen.

In zwölf Versuchstieren konnte erfolgreich eine Pulmonalklappenimplantation durchgeführt werden. Bei fünf von diesen war die Klappe echokardiographisch ideal an der Stelle der nativen Klappe platziert. Von den verwendeten Zugangswegen zum Herzen stellte sich die untere Teilsternotomie als am besten geeignet heraus. Auf diese Art waren zum einen sowohl beide Ventrikel als auch Pulmonalarterie und Aorta ausreichend gut zugänglich, um eine eventuelle Fixierung als auch Markierung zu ermöglichen, zum anderen konnte die Komplikationsrate niedrig gehalten werden. Als besonderer Vorteil erwies sich die erhaltene sternale Stabilität, da nur der untere Teil des Brustbeins eröffnet wird; der kraniale Teil mit Manubrium bleibt erhalten. So bietet dieser Zugangsweg auch eine Möglichkeit für chronische Versuche zur Pulmonalklappenimplantation. Zusätzlich wurden ballon- wie auch selbstexpandierbare Stents mit entsprechenden Implantationssystemen untersucht. Beide Sorten erwiesen sich als sehr gut geeignet für die Pulmonalklappenimplantation. Nur in einem Fall trat eine Stentfraktur an einer Strebe am distalen Ende des entsprechenden Stents auf. Ein ebenfalls zufriedenstellendes Ergebnis zeigten die verwendeten Klappensorten. Alle konnten im Stent fixiert und wiederholt gecrimpt werden. Auch nach der Explantation waren sie im Wassertest (nach Bonhoeffer 2000a) noch kompetent. Eine relevante Thrombose an der implantierten Klappe war nur im ersten Versuchstier nachweisbar. Dies konnte mit Thrombozytenaggregationshemmung in den folgenden Versuchen vermieden werden. In sieben Versuchstieren wurde nach

der Klappenimplantation im Vergleich zu davor bei noch intakter nativer Pulmonalklappe ein erhöhter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie gemessen. Dies konnte nachvollziehbar durch den sogenannten „Hammock-Effekt“ (Khambadkone 2005) oder subideale Stent- bzw. Klappengröße erklärt werden. Diese Problematiken können nun bei zukünftigen Versuchsreihen frühzeitig erkannt und somit vermieden werden.

Die perfekte Therapie in Bezug auf Erkrankungen der Pulmonalklappe bei angeborenen Herzfehlern steht noch aus. Die Forschungen sind noch lange nicht abgeschlossen. Weitere Studien zur Optimierung werden folgen. Durch die Evaluation verschiedener Zugangswege im akuten Großtierversuch am Schweinmodell – wie in dieser Studie hier beschrieben – kann die Durchführung von chronischen Tierversuchen am Schwein zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten an der Pulmonalklappe ermöglicht werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agarwal, K.C., Edwards, W.D., Feldt, R.H., Danielson, G.K., Puga, F.J. und McGoon, D.C. (1981): Clinicopathological correlates of obstructed right-sided porcine-valved extracardiac conduits. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 81, H. 4, S. 591–601.
2. Al Habib, H.F., Jacobs, J.P., Mavroudis, C., Tchervenkov, C.I., O'Brien, S.M., Mohammadi, S. und Jacobs, M.L. (2010): Contemporary Patterns of Management of Tetralogy of Fallot: Data from The Society of Thoracic Surgeons Database. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 90, H. 3, S. 813–819; discussion 819–820.
3. Ali, M.L., Kumar, S.P., Bjornstad, K. und Duran, C.M. (1996): The sheep as an animal model for heart valve research. In: *Cardiovascular Surgery*, Jg. 4, H. 4, S. 543–549.
4. Allan, C.K., Newburger, J.W., McGrath, E., Elder, J., Psinos, C., Laussen, P.C., del Nido, P.J., Wypij, D. und McGowan, F.X. (2010): The Relationship Between Inflammatory Activation and Clinical Outcome After Infant Cardiopulmonary Bypass. In: *Anesthesia & Analgesia*, Jg. 111, H. 5, S. 1244–1251.
5. Apitz, C., Webb, G.D. und Redington, A.N. (2009): Tetralogy of Fallot. In: *The Lancet*, Jg. 374, H. 9699, S. 1462–1471.
6. Armour, C.M. und Allanson, J.E. (2007): Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. In: *Journal of Medical Genetics*, Jg. 45, H. 4, S. 249–254.
7. Attmann, T., Jahnke, T., Quaden, R., Boening, A., Muller-Hulsbeck, S., Cremer, J. und Lutter, G. (2005): Advances in Experimental Percutaneous Pulmonary Valve Replacement. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 80, H. 3, S. 969–975.
8. Attmann, T., Lutter, G., Quaden, R., Jahnke, T., Rumberg, K., Cremer, J. und Muller-Hulsbeck, S. (2006a): Percutaneous Valve Replacement: Significance of Different Delivery Systems In Vitro and In Vivo. In: *CardioVascular and Interventional Radiology*, Jg. 29, H. 3, S. 406–412.

9. Attmann, T., Quaden, R., Jahnke, T., Muller-Hulsbeck, S., Boening, A., Cremer, J. und Lutter, G. (2006b): Percutaneous Pulmonary Valve Replacement: 3-Month Evaluation of Self-Expanding Valved Stents. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 82, H. 2, S. 708–713.
10. Attmann, T., Steinseifer, U., Cremer, J. und Lutter, G. (2006c): Percutaneous valve replacement: a novel low-profile polyurethane valved stent. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 30, H. 2, S. 379.
11. Aupècle, B., Serraf, A., Belli, E., Mohammadi, S., Lacour-Gayet, F., Fornes, P. und Planché, C. (2002): Intermediate Follow-Up of a Composite Stentless Porcine Valved Conduit of Bovine Pericardium in the Pulmonary Circulation. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 74, H. 1, S. 127–132.
12. Bacha, E.A., Scheule, A.M., Zurakowski, D., Erickson, L.C., Hung, J., Lang, P., Mayer, J.E., del Nido, P.J. und Jonas, R.A. (2001): Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 122, H. 1, S. 154–161.
13. Bacha, E.A., Hijazi, Z.M., Cao, Q.-L., Abdulla, R., Starr, J.P., Quinones, J., Koenig, P. und Agarwala, B. (2005): Hybrid Pediatric Cardiac Surgery. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 26, H. 4, S. 315–322.
14. Bando, K., Danielson, G.K., Schaff, H.V., Mair, D.D., Julsrud, P.R. und Puga, F.J. (1995): Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 109, H. 3, S. 509–517; discussion 517–518.
15. Barras, C.D. und Myers, K.A. (2000): Nitinol - Its Use in Vascular Surgery and Other Applications. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Jg. 19, H. 6, S. 564–569.
16. Barratt-Boyes, B.G. und Neutze, J.M. (1973): Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Infancy Using Profound Hypothermia with Circulatory Arrest and Limited Cardiopulmonary Bypass: A Comparison with Conventional Two Stage Management. In: *Annals of Surgery*, Jg. 178, H. 4, S. 406–411.

17. Belli, E., Salihoğlu, E., Leobon, B., Roubertie, F., Ly, M., Roussin, R. und Serraf, A. (2010): The Performance of Hancock Porcine-Valved Dacron Conduit for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 89, H. 1, S. 152–158.
18. Bellinger, D.C., Wypij, D., Kuban, K.C.K., Rappaport, L.A., Hickey, P.R., Wernovsky, G., Jonas, R.A. und Newburger, J.W. (1999): Developmental and Neurological Status of Children at 4 Years of Age After Heart Surgery With Hypothermic Circulatory Arrest or Low-Flow Cardiopulmonary Bypass. In: *Circulation*, Jg. 100, H. 5, S. 526–532.
19. Berdat, P.A. und Carrel, T. (2006): Off-pump pulmonary valve replacement with the new Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 131, H. 5, S. 1192–1193.
20. Berg, C., Thomsen, Y., Geipel, A., Germer, U. und Gembruch, U. (2007): Reversed end-diastolic flow in the umbilical artery at 10-14 weeks of gestation is associated with absent pulmonary valve syndrome. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Jg. 30, H. 3, S. 254–258.
21. Bergersen, L. und Lock, J.E. (2006): What is the current option of first choice for treatment of pulmonary arterial stenosis? In: *Cardiology in the Young*, Jg. 16, H. 4, S. 329–338.
22. Berman, D.P., Burke, R. und Zahn, E.M. (2012): Use of a Novel Hybrid Approach to Salvage an Attempted Transcatheter Pulmonary Valve Implant. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 33, H. 5, S. 839–842.
23. Bhati, B.S., Nandakumaran, C.P., Shatapathy, P., John, S. und Cherian, G. (1972): Closure of patent ductus arteriosus during open-heart surgery. Surgical experience with different techniques. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 63, H. 5, S. 820–826.
24. Bianco, R.W., St Cyr, J.A., Schneider, J.R., Rasmussen, T.M., Clack, R.M., Shim, H.S., Sandstad, J., Rysavy, J. und Foker, J.E. (1986): Canine Model for Long-Term Evaluation of Prosthetic Mitral Valves. In: *The Journal of Surgical Research*, Jg. 41, H. 2, S. 134–140.

25. Biermann, D., Schönebeck, J., Rebel, M., Weil, J. und Dodge-Khatami, A. (2012): Left Coronary Artery Occlusion After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 94, H. 1, S. e7–9.
26. Björk, V.O. und Sternlieb, J. (1986): Artificial heart valve testing in goats. In: *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 20, H. 2, S. 97–102.
27. Blalock, A. und Taussig, H.B. (1945): The Surgical Treatment of Malformations of the Heart. In Which There Is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia. In: *Journal of the American Medical Association*, Jg. 128, H. 3, S. 189–202.
28. Blount, S.G., McCord, M.C., Mueller, H. und Swan, H. (1954): Isolated Valvular Pulmonic Stenosis: Clinical and Physiologic Response to Open Valvuloplasty. In: *Circulation*, Jg. 10, H. 2, S. 161–172.
29. Boethig, D., Thies, W., Hecker, H. und Breymann, T. (2005): Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 27, H. 1, S. 58–66.
30. Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., Hausse, A.O., Aggoun, Y., Bonnet, D., Sidi, D. und Kachaner, J. (2000a): Transcatheter Implantation of a Bovine Valve in Pulmonary Position: A Lamb Study. In: *Circulation*, Jg. 102, H. 7, S. 813–816.
31. Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., Merckx, J., Aggoun, Y., Bonnet, D., Acar, P., Le Bidois, J., Sidi, D. und Kachaner, J. (2000b): Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. In: *The Lancet*, Jg. 356, H. 9239, S. 1403–1405.
32. Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Qureshi, S.A., Le Bidois, J., Iserin, L., Acar, P., Merckx, J., Kachaner, J. und Sidi, D. (2002): Percutaneous Insertion of the Pulmonary Valve. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 39, H. 10, S. 1664–1669.
33. Boone, R.H., Webb, J.G., Horlick, E., Benson, L., Cao, Q.-L., Nadeem, N., Kiess, M. und Hijazi, Z.M. (2010): Transcatheter Pulmonary Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 75, H. 2, S. 286–294.

34. Borik, S., Crean, A., Horlick, E., Osten, M., Lee, K.-J., Chaturvedi, R., Friedberg, M.K., McCrindle, B.W., Manlhiot, C. und Benson, L. (2015): Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: 5 Years of Follow-Up. Does Age Influence Outcomes? In: *Circulation: Cardiovascular Interventions*, Jg. 8, H. 2, S. e001745.
35. Boudjemline, Y., Bonnet, D., Agnoletti, G. und Vouhé, P. (2003): Aneurysm of the right ventricular outflow following bovine valved venous conduit insertion. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 23, H. 1, S. 122–124.
36. Boudjemline, Y., Schievano, S., Bonnet, C., Coats, L., Agnoletti, G., Khambadkone, S., Bonnet, D., Deanfield, J., Sidi, D. und Bonhoeffer, P. (2005): Off-pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: A hybrid approach. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 129, H. 4, S. 831–837.
37. Bouzas, B., Kilner, P.J. und Gatzoulis, M.A. (2005): Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. In: *European Heart Journal*, Jg. 26, H. 5, S. 433–439.
38. Bove, E.L., Kavey, R.E., Byrum, C.J., Sondheimer, H.M., Blackman, M.S. und Thomas, F.D. (1985): Improved right ventricular function following late pulmonary valve replacement for residual pulmonary insufficiency or stenosis. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 90, H. 1, S. 50–55.
39. Bowman, F.O., Hancock, W.D. und Malm, J.R. (1973): A Valve-Containing Dacron Prosthesis. Its Use in Restoring Pulmonary Artery-Right Ventricular Continuity. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. 1960)*, Jg. 107, H. 5, S. 724–728.
40. Breymann, T., Blanz, U., Wojtalik, M., Daenen, W., Hetzer, R., Sarris, G., Stellin, G., Planche, C., Tsang, V., Weissmann, N. und Boethig, D. (2009): European Contegra Multicentre Study: 7-Year Results after 165 Valved Bovine Jugular Vein Graft Implantations. In: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, Jg. 57, H. 5, S. 257–269.
41. Brown, J.W., Ruzmetov, M., Vijay, P., Rodefeld, M.D. und Turrentine, M.W. (2006): Surgical Treatment of Absent Pulmonary Valve Syndrome Associated With Bronchial Obstruction. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 82, H. 6, S. 2221–2226.

42. Brown, J.W., Ruzmetov, M., Rodefeld, M.D., Eltayeb, O., Yurdakok, O. und Turrentine, M.W. (2011): Contegra Versus Pulmonary Homografts for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction: A Ten-Year Single-Institution Comparison. In: *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, Jg. 2, H. 4, S. 541–549.
43. Buehler, W.J., Gilfrich, J.V. und Wiley, R.C. (1963): Effect of Low-Temperature Phase Changes on the Mechanical Properties of Alloys near Composition TiNi. In: *Journal of Applied Physics*, Jg. 34, H. 5, S. 1475–1477.
44. Bull, C., Leval, M.R. de, Mercanti, C., Macartney, F.J. und Anderson, R.H. (1982): Pulmonary atresia and intact ventricular septum: a revised classification. In: *Circulation*, Jg. 66, H. 2, S. 266–272.
45. Burchardi, H., Larsen, R., Marx, G., Muhl, E. und Schölmerich, J. (2011): *Die Intensivmedizin*, 11. überarb. und erw. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York, NY: Springer.
46. Calder, A.L., Barratt-Boyes, B.G., Brandt, P.W. und Neutze, J.M. (1979): Postoperative evaluation of patients with tetralogy of Fallot repaired in infancy. Including criteria for use of outflow patching and radiologic assessment of pulmonary regurgitation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 77, H. 5, S. 704–720.
47. Calder, A. und Sage, M.D. (1987): Coronary Arterial Abnormalities in Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 59, H. 5, S. 436–442.
48. Campbell, C.H. (1984): The severe lacticacidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi. In: *The Lancet*, Jg. 2, H. 8400, S. 446–449.
49. Carotti, A., Di Donato, R.M., Squitieri, C., Guccione, P. und Catena, G. (1998): Total repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals: an integrated approach. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 116, H. 6, S. 914–923.
50. Carrel, T. (2004): Bovine valved jugular vein (Contegra™) to reconstruct the right ventricular outflow tract. In: *Expert Review of Medical Devices*, Jg. 1, H. 1, S. 11–19.

51. Carvalho, J.S., Shinebourne, E.A., Busst, C., Rigby, M.L. und Redington, A.N. (1992): Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. In: *British Heart Journal*, Jg. 67, H. 6, S. 470–473.
52. Casey, L.C. (1993): Role of Cytokines in the Pathogenesis of Cardiopulmonary-Induced Multisystem Organ Failure. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 56, H. 5, S. S92–S96.
53. Castaneda, A.R., Freed, M.D., Williams, R.G. und Norwood, W.I. (1977): Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Early and late results. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 74, H. 3, S. 372–381.
54. Chai, P.J., Jacobs, J.P. und Quintessenza, J.A. (2013): Modern surgical management of patients with tetralogy of Fallot. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 23, H. 6, S. 905–909.
55. Champsaur, G., Robin, J., Curtil, A., Tronc, F., Vedrinne, C., Sassolas, F., Bozio, A. und Ninet, J. (1998): Long-term clinical and hemodynamic evaluation of porcine valved conduits implanted from the right ventricle to the pulmonary artery. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 116, H. 5, S. 793–804.
56. Chen, J.M., Glickstein, J.S., Margossian, R., Mercado, M.L., Hellenbrand, W.E., Mosca, R.S. und Quaegebeur, J.M. (2006): Superior outcomes for repair in infants and neonates with tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 132, H. 5, S. 1099–1104.
57. Chessa, M., Butera, G., Bonhoeffer, P., Iserin, L., Kachaner, J., Lyonnet, S., Munnich, A., Sidi, D. und Bonnet, D. (1998): Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. In: *Heart*, Jg. 79, H. 2, S. 186–190.
58. Cho, J.M., Puga, F.J., Danielson, G.K., Dearani, J.A., Mair, D.D., Hagler, D.J., Julsrud, P.R. und Ilstrup, D.M. (2002): Early and long-term results of the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, with or without major aortopulmonary collateral arteries. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 124, H. 1, S. 70–81.

59. Christenson, J.T., Vala, D., Sierra, J., Beghetti, M. und Kalangos, A. (2004): Blood group incompatibility and accelerated homograft fibrocalcifications. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 127, H. 1, S. 242–250.
60. Christenson, J.T., Sierra, J., Colina Manzano, N.E., Jolou, J., Beghetti, M. und Kalangos, A. (2010): Homografts and Xenografts for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction: Long-Term Results. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 90, H. 4, S. 1287–1293.
61. Coats, L., Tsang, V., Khambadkone, S., van Doorn, C., Cullen, S., Deanfield, J., de Leval, M.R. und Bonhoeffer, P. (2005): The potential impact of percutaneous pulmonary valve stent implantation on right ventricular outflow tract re-intervention. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 27, H. 4, S. 536–543.
62. Cohen, R.D. und Woods, H.F. (1983): Lactic Acidosis Revisited. In: *Diabetes*, Jg. 32, H. 2, S. 181–191.
63. Conte, S., Serraf, A., Godart, F., Lacour-Gayet, F., Petit, J., Bruniaux, J. und Planché, C. (1997): Technique to Repair Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 63, H. 5, S. 1489–1491.
64. Cools, B., Brown, S.C., Heying, R., Jansen, K., Boshoff, D.E., Budts, W. und Gewillig, M. (2015): Percutaneous pulmonary valve implantation for free pulmonary regurgitation following conduit-free surgery of the right ventricular outflow tract. In: *International Journal of Cardiology*, Jg. 186, S. 129–135.
65. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F. und Leon, M.B. (2002): Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. In: *Circulation*, Jg. 106, H. 24, S. 3006–3008.
66. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Nercolini, D., Tapiero, S., Litzler, P.-Y., Bessou, J.-P. und Babaliaros, V. (2006): Treatment of Calcific Aortic Stenosis With the Percutaneous Heart Valve: Mid-Term Follow-Up From the Initial Feasibility Studies: The French Experience. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 47, H. 6, S. 1214–1223.

67. Crick, S.J., Sheppard, M.N., Ho, S.Y., Gebstein, L. und Anderson, R.H. (1998): Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. In: *Journal of Anatomy*, Jg. 193, H. 1, S. 105–119.
68. Dabizzi, R.P., Caprioli, G., Aiazzi, L., Castelli, C., Baldrighi, G., Parenzan, L. und Baldrighi, V. (1980): Distribution and Anomalies of Coronary Arteries in Tetralogy of Fallot. In: *Circulation*, Jg. 61, H. 1, S. 95–102.
69. Daebritz, S.H., Fausten, B., Hermanns, B., Schroeder, J., Groetzner, J., Autschbach, R., Messmer, B. und Sachweh, J. (2004): Introduction of a flexible polymeric heart valve prosthesis with special design for aortic position. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 25, H. 6, S. 946–952.
70. Daenen, W., Narine, K., Goffin, Y. und Gewillig, M. (1995): Right ventricular outflow reconstruction with homografts. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 9, H. 8, S. 448–452.
71. Daubeney, P.E., Sharland, G.K., Cook, A.C., Keeton, B.R., Anderson, R.H. und Webber, S.A. (1998): Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum: Impact of Fetal Echocardiography on Incidence at Birth and Postnatal Outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. In: *Circulation*, Jg. 98, H. 6, S. 562–566.
72. Daubeney, P.E.F., Delany, D.J., Anderson, R.H., Sandor, G.G.S., Slavik, Z., Keeton, B.R. und Webber, S.A. (2002): Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum: Range of Morphology in a Population-Based Study. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 39, H. 10, S. 1670–1679.
73. Dave, H., Mueggler, O., Comber, M., Enodien, B., Nikolaou, G., Bauersfeld, U., Jenni, R., Bettex, D. und Prêtre, R. (2011): Risk Factor Analysis of 170 Single-Institutional Congenital Interventricular Septal Implantations in Pulmonary Position. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 91, H. 1, S. 195–203.
74. Deorsola, L. und Abbruzzese, P.A. (2014): Use of Oversized Injectable Valves in Growing Children for Total Repair of Right Ventricular Outflow Tract Anomalies (Preliminary Results). In: *Texas Heart Institute Journal*, Jg. 41, H. 4, S. 373–380.

75. Digilio, M. und Marino, B. (2001): Clinical manifestations of Noonan syndrome. In: *Images in Paediatric Cardiology*, Jg. 3, H. 2, S. 19–30.
76. Dittrich, S., Alexi-Meskishvili, V.V., Yankah, A.C., Dähnert, I., Meyer, R., Hetzer, R. und Lange, P.E. (2000): Comparison of Porcine Xenografts and Homografts for Pulmonary Valve Replacement in Children. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 70, H. 3, S. 717–722.
77. Dittrich, S., Gloeckler, M., Arnold, R., Sarai, K., Siepe, M., Beyersdorf, F. und Schlensak, C. (2008): Hybrid Pulmonary Valve Implantation: Injection of a Self-Expanding Tissue Valve Through the Main Pulmonary Artery. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 85, H. 2, S. 632–634.
78. DiVincenti, L., Westcott, R. und Lee, C. (2014): Sheep (*Ovis aries*) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. In: *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, Jg. 53, H. 5, S. 439–448.
79. Dohmen, P.M., Lembcke, A., Hotz, H., Kivelitz, D. und Konertz, W.F. (2002): Ross Operation With a Tissue-Engineered Heart Valve. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 74, H. 5, S. 1438–1442.
80. Driscoll, D., Allen, H.D., Atkins, D.L., Brenner, J., Dunnigan, A., Franklin, W., Gutgesell, H.P., Herndon, P., Shaddy, R.E., Taubert, K.A. et al. (1994): Guidelines for Evaluation and Management of Common Congenital Cardiac Problems in Infants, Children, and Adolescents. A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Congenital Cardiac Defects of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. In: *Circulation*, Jg. 90, H. 4, S. 2180–2188.
81. Drossner, D.M. und Mahle, W.T. (2008): A Management Strategy for Mild Valvar Pulmonary Stenosis. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 29, H. 3, S. 649–652.
82. Duan, B., Kapetanovic, E., Hockaday, L. und Butcher, J. (2014): Three-dimensional Printed Trileaflet Valve Conduits Using Biological Hydrogels and Human Valve Interstitial Cells. In: *Acta Biomaterialia*, Jg. 10, H. 5, S. 1836–1846.

83. Duerig, T. und Wholey, M. (2002): A comparison of balloon- and self-expanding stents. In: *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, Jg. 11, H. 4, S. 173–178.
84. Duncan, B.W., Mee, R.B., Prieto, L.R., Rosenthal, G.L., Mesia, C., Qureshi, A., Tucker, O.P., Rhodes, J.F. und Latson, L.A. (2003): Staged repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and major aortopulmonary collateral arteries. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 126, H. 3, S. 694–702.
85. Dunnigan, A., Oldham, H.N. und Benson, D.W. (1981): Absent Pulmonary Valve Syndrome in Infancy: Surgery Reconsidered. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 48, H. 1, S. 117–122.
86. Ellis, J.G. und Kuzman, W.J. (1966): Pulmonary Artery Stenosis. A Frequent Part of the Congenital Rubella Syndrome. In: *California medicine*, Jg. 105, H. 6, S. 435–439.
87. Ellison, R.G., Brown, W.J., Yeh, T.J. und Hamilton, W.F. (1970): Surgical significance of acute and chronic pulmonary valvular insufficiency. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 60, H. 4, S. 549–558.
88. Elmadhun, N.Y., Sabe, A.A., Robich, M.P., Chu, L.M., Lassaletta, A.D. und Sellke, F.W. (2013): The pig as a valuable model for testing the effect of resveratrol to prevent cardiovascular disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Jg. 1290, H. 1, S. 130–135.
89. Emmanoulides, G.C., Thanopoulos, B., Siassi, B. und Fishbein, M. (1976): "Agenesis" of Ductus Arteriosus Associated With the Syndrome of Tetralogy of Fallot and Absent Pulmonary Valve. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 37, H. 3, S. 403–409.
90. Erdbrügger, W., Konertz, W., Dohmen, P.M., Posner, S., Ellerbrok, H., Brodde, O.-E., Robenek, H., Modersohn, D., Pruss, A., Holinski, S., Stein-Konertz, M. und Pauli, G. (2006): Decellularized Xenogenic Heart Valves Reveal Remodeling and Growth Potential in Vivo. In: *Tissue Engineering*, Jg. 12, H. 8, S. 2059–2068.
91. Ettegui, J.A., Sharland, G.K., Chita, S.K., Cook, A., Fagg, N. und Allan, L.D. (1990): Absent Pulmonary Valve Syndrome with Ventricular Septal Defect: Role of the Arterial Duct. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 66, H. 2, S. 233–234.

92. Fallot, E.L.A. (1888): Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). In: *Marseille médical*, Jg. 25, S. 77–93.
93. Fedderly, R.T. und Beekman, R.H. (1995): Balloon Valvuloplasty for Pulmonary Valve Stenosis. In: *Journal of Interventional Cardiology*, Jg. 8, H. 5, S. 451–461.
94. Feldt, R.H., Liao, P.-K. und Puga, F.J. (1992): Clinical Profile and Natural History of Pulmonary Atresia and Ventricular Septal Defect. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, Jg. 1, H. 1, S. 18–22.
95. Fellows, K.E., Freed, M.D., Keane, J.F., Praagh, R., Bernhard, W.F. und Castaneda, A.C. (1975): Results of Routine Preoperative Coronary Angiography in Tetralogy of Fallot. In: *Circulation*, Jg. 51, H. 3, S. 561–566.
96. Ferencz, C., Rubin, J.D., McCarter, R.J., Brenner, J.I., Neill, C.A., Perry, L.W., Hepner, S.I. und Downing, J.W. (1985): Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. In: *American Journal of Epidemiology*, Jg. 121, H. 1, S. 31–36.
97. Ferencz, C. (1990): A case-control study of cardiovascular malformations in liveborn infants: The morphogenetic relevance of epidemiologic findings. In: Clark, E. B., Takao, A. (Hrsg.), *Developmental cardiology: Morphogenesis and function*. Mount Kisco, N.Y: Futura Pub. Co.
98. Ferrari, E., Sulzer, C., Rizzo, E. und Segesser, L.K. von (2009): Transcatheter stent-valve implantation in a stenotic pulmonary conduit via a sub-xyphoidian access. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 36, H. 3, S. 595–597.
99. Ferry, P.C. (1990): Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An 'irritating question'. In: *American Journal of Diseases of Children* (1960), Jg. 144, H. 3, S. 369–373.
100. Fischer, D.R., Neches, W.H., Beerman, L.B., Fricker, F.J., Siewers, R.D., Lenox, C.C. und Park, S.C. (1984): Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonic Valve: Analysis of 17 Patients. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 53, H. 10, S. 1433–1437.

101. Flameng, W., Jashari, R., Visscher, G. de, Mesure, L. und Meuris, B. (2011): Calcification of allograft and stentless xenograft valves for right ventricular outflow tract reconstruction: An experimental study in adolescent sheep. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 141, H. 6, S. 1513–1521.
102. Follis, F.M., Pett, S.B., Miller, K.B., Wong, R.S., Temes, R.T. und Wernly, J.A. (1999): Catastrophic Hemorrhage on Sternal Reentry: Still a Dreaded Complication? In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 68, H. 6, S. 2215–2219.
103. Fontes, V.F., Esteves, C.A., Sousa, J.E., Silva, M.V. und Bembom, M.C. (1988): Regression of Infundibular Hypertrophy After Pulmonary Valvuloplasty for Pulmonic Stenosis. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 62, H. 13, S. 977–979.
104. Forbess, J.M., Shah, A.S., St Louis, J.D., Jaggars, J.J. und Ungerleider, R.M. (2001): Cryopreserved Homografts in the Pulmonary Position: Determinants of Durability. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 71, H. 1, S. 54–59; discussion 59–60.
105. Forbess, J.M. (2004): Conduit Selection for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction: Contemporary Options and Outcomes. In: *Pediatric Cardiac Surgery Annual of the Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 7, S. 115–124.
106. Freed, M.D., Rosenthal, A., Bernhard, W.F., Litwin, S.B. und Nadas, A.S. (1973): Critical Pulmonary Stenosis with a Diminutive Right Ventricle in Neonates. In: *Circulation*, Jg. 48, H. 4, S. 875–881.
107. Freedom, R.M. (1983): The Morphologic Variations of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Guidelines for Surgical Intervention. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 4, H. 3, S. 183–188.
108. Frigiola, A., Redington A. N., Cullen, S. und Vogel M. (2004): Pulmonary Regurgitation Is an Important Determinant of Right Ventricular Contractile Dysfunction in Patients With Surgically Repaired Tetralogy of Fallot. In: *Circulation*, Jg. 110, [suppl II], S. II-153–II-157.
109. Fuller, D.N., Marchand, P., Zion, M.M. und Zwi, S. (1966): Homograft replacement of the pulmonary valve. In: *Thorax*, Jg. 21, H. 4, S. 337–342.

110. Fuster, V., McGoon, D.C., Kennedy, M.A., Ritter, D.G. und Kirklin, J.W. (1980): Long-Term Evaluation (12 to 22 years) of Open Heart Surgery for Tetralogy of Fallot. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 46, H. 4, S. 635–642.
111. Galindo, A. und Drant, S.E. (2001): Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA/IVS): diagnostic and interventional cardiac catheterization in the neonate. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, Jg. 13, H. 3, S. 177–182.
112. Galindo, A., Gutiérrez-Larraya, F., Martínez, J.M., del Rio, M., Grañeras, A., Velasco, J.M., Puerto, B. und Gratacos, E. (2006): Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Jg. 28, H. 1, S. 32–39.
113. Gallegos, R.P., Rivard, A.L. und Bianco, R.W. (2005): Animal Models for Cardiac Research. In: Iuzzo, P. A. (Hrsg.), *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. Totowa, N.J.: Humana Press.
114. Gallo, I. und Frater, R.W. (1983): Experimental Atrioventricular Bioprosthetic Valve Insertion: A Simple and Successful Technique. In: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, Jg. 31, H. 5, S. 288–290.
115. Garay, F., Webb, J. und Hijazi, Z.M. (2006): Percutaneous Replacement of Pulmonary Valve Using the Edwards-Cribier Percutaneous Heart Valve: First Report in a Human Patient. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 67, H. 5, S. 659–662.
116. Garty, Y., Veldtman, G., Lee, K. und Benson, L. (2005): Late outcomes after pulmonary valve balloon dilatation in neonates, infants and children. In: *The Journal of Invasive Cardiology*, Jg. 17, H. 6, S. 318–322.
117. Gatzoulis, M.A., Till, J.A., Somerville, J. und Redington, A.N. (1995): Mechanoelectrical Interaction in Tetralogy of Fallot: QRS Prolongation Relates to Right Ventricular Size and Predicts Malignant Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. In: *Circulation*, Jg. 92, H. 2, S. 231–237.

118. Gatzoulis, M.A., Balaji, S., Webber, S.A., Siu, S.C., Hokanson, J.S., Poile, C., Rosenthal, M., Nakazawa, M., Moller, J.H., Gillette, P.C., Webb, G.D. und Redington, A.N. (2000): Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. In: *The Lancet*, Jg. 356, H. 9234, S. 975–981.
119. Geva, T. (2012): Tetralogy of Fallot repair: Ready for a new paradigm. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 143, H. 6, S. 1305–1306.
120. Gibbs, J.L., Uzun, O., Blackburn, M.E., Parsons, J.M. und Dickinson, D.F. (1997): Right ventricular outflow stent implantation: an alternative to palliative surgical relief of infundibular pulmonary stenosis. In: *Heart*, Jg. 77, H. 2, S. 176–179.
121. Giglia, T.M., Mandell, V.S., Connor, A.R., Mayer, J.E. und Lock, J.E. (1992): Diagnosis and Management of Right Ventricle-Dependent Coronary Circulation in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. In: *Circulation*, Jg. 86, H. 5, S. 1516–1528.
122. Gikonyo, B.M., Lucas, R.V. und Edwards, J.E. (1987): Anatomic Features of Congenital Pulmonary Valvar Stenosis. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 8, H. 2, S. 109–116.
123. Gildein, H.P., Kleinert, S., Goh, T.H. und Wilkinson, J.L. (1996): Treatment of critical pulmonary valve stenosis by balloon dilatation in the neonate. In: *American Heart Journal*, Jg. 131, H. 5, S. 1007–1011.
124. Gisser, K.R.C., Geselbracht, M.J., Cappellari, A., Hunsberger, L., Ellis, A.B., Perepezko, J. und Lisensky, G.C. (1994): Nickel-Titanium Memory Metal: A "Smart" Material Exhibiting a Solid-State Phase Change and Superelasticity. In: *Journal of Chemical Education*, Jg. 71, H. 4, S. 334–340.
125. Glenn, W.W. (1987): The Evolution of the Treatment of Isolated Pulmonary Valve Stenosis. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine*, Jg. 60, H. 5, S. 471–482.
126. Göber, V., Berdat, P., Pavlovic, M., Pfammatter, J.-P. und Carrel, T.P. (2005): Adverse Mid-Term Outcome Following RVOT Reconstruction Using the Contegra Valved Bovine Jugular Vein. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 79, H. 2, S. 625–631.

127. Godart, F., Houyel, L., Lacour-Gayet, F., Serraf, A., Sousa-Uva, M., Bruniaux, J., Petit, J., Piot, J.D., Binet, J.P., Conte, S. und Planché, C. (1996): Absent Pulmonary Valve Syndrome: Surgical Treatment and Considerations. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 62, H. 1, S. 136–142.
128. Godart, F., Bouzguenda, I., Juthier, F., Wautot, F., Prat, A., Rey, C., Corseaux, D., Ung, A., Jude, B. und Vincentelli, A. (2009): Experimental off-pump transventricular pulmonary valve replacement using a self-expandable valved stent: A new approach for pulmonary incompetence after repaired tetralogy of Fallot? In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 137, H. 5, S. 1141–1145.
129. Goldmuntz, E., Clark, B.J., Mitchell, L.E., Jawad, A.F., Cuneo, B.F., Reed, L., McDonald-McGinn, D., Chien, P., Feuer, J., Zackai, E.H., Emanuel, B.S. und Driscoll, D.A. (1998): Frequency of 22q11 Deletions in Patients With Conotruncal Defects. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 32, H. 2, S. 492–498.
130. Goldmuntz, E., Geiger, E. und Benson, D.W. (2001): NKX2.5 Mutations in Patients With Tetralogy of Fallot. In: *Circulation*, Jg. 104, H. 21, S. 2565–2568.
131. Goor, D.A. und Lillehei, C.W. (1975): *Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations*. New York: Grune & Stratton.
132. Greenway, S.C., Pereira, A.C., Lin, J.C., DePalma, S.R., Israel, S.J., Mesquita, S.M., Ergul, E., Conta, J.H., Korn, J.M., McCarroll, S.A., Gorham, J.M., Gabriel, S., Altshuler, D.M., Lourdes Quintanilla-Dieck, M. de, Artunduaga, M.A., Eavey, R.D., Plenge, R.M., Shadick, N.A., Weinblatt, M.E., Jager, P.L. de, Hafler, D.A., Breitbart, R.E., Seidman, J.G. und Seidman, C.E. (2009): De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. In: *Nature Genetics*, Jg. 41, H. 8, S. 931–935.
133. Griffin, H.R., Töpf, A., Glen, E., Zweier, C., Stuart, A.G., Parsons, J., Peart, I., Deanfield, J., O'Sullivan, J., Rauch, A., Scambler, P., Burn, J., Cordell, H.J., Keavney, B. und Goodship, J.A. (2010): Systematic survey of variants in TBX1 in non-syndromic tetralogy of Fallot identifies a novel 57 base pair deletion that reduces transcriptional activity but finds no evidence for association with common variants. In: *Heart*, Jg. 96, H. 20, S. 1651–1655.

134. Guccione, P., Milanesi, O., Hijazi, Z.M. und Pongiglione, G. (2012): Transcatheter pulmonary valve implantation in native pulmonary outflow tract using the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 41, H. 5, S. 1192–1194.
135. Gudauskas, T.M. und Beekman III, R.H. (2006): Current options, and long-term results for interventional treatment of pulmonary valvar stenosis. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 16, H. 5, S. 418–427.
136. Guiraudon, G.M., Jones, D.L., Bainbridge, D., Moore, J.T., Wedlake, C., Linte, C., Wiles, A. und Peters, T.M. (2009): Off-Pump Atrial Septal Defect Closure Using the Universal Cardiac Introducer®. In: *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*, Jg. 4, H. 1, S. 20–26.
137. Gupta, A., Odum, J., Levi, D., Chang, R.-K. und Laks, H. (2003): Staged repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: Experience with 104 patients. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 126, H. 6, S. 1746–1752.
138. Haas, N.A., Moysich, A., Neudorf, U., Mortezaeian, H., Abdel-Wahab, M., Schneider, H., Wolf, D. de, Petit, J., Narayanswami, S., Laser, K.T. und Sandica, E. (2013): Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN™ pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. In: *Clinical Research in Cardiology*, Jg. 102, H. 2, S. 119–128.
139. Hartge, D., Hoffmann, U., Schröder, A. und Weichert, J. (2010): Three- and Four-Dimensional Ultrasound in the Diagnosis of Fetal Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve and Microdeletion 22q11. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 31, H. 7, S. 1100–1103.
140. Hartz, R.S., DeLeon, S.Y., Lane, J., Dorotan, J., Joyce, J., Urbina, E., Ross-Ascuitto, N. und Ascuitto, R. (2003): Medtronic Freestyle Valves in Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 76, H. 6, S. 1896–1900.
141. Hasenkamp, J.M., Ostergaard, J.H., Pedersen, E.M., Paulsen, P.K., Nygaard, H., Schurizek, B.A. und Johannsen, G. (1988): A model for acute haemodynamic studies in the ascending aorta in pigs. In: *Cardiovascular Research*, Jg. 22, H. 7, S. 464–471.

142. Hashimoto, M., Kaminou, T., Ohuchi, Y., Nakamura, K., Sugiura, K., Adachi, A., Kawai, T., Ihaya, T. und Ogawa, T. (2008): Development of a Re-Positionable Aortic Stent-Valve: A Preliminary Study in Swine. In: *Journal of Interventional Cardiology*, Jg. 21, H. 5, S. 432–440.
143. Haworth, S.G. (1980a): Collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect. A precarious blood supply. In: *British Heart Journal*, Jg. 44, H. 1, S. 5–13.
144. Haworth, S.G. und Macartney, F.J. (1980b): Growth and development of pulmonary circulation in pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. In: *British Heart Journal*, Jg. 44, H. 1, S. 14–24.
145. Haworth, S.G., Rees, P.G., Taylor, J.F., Macartney, F.J., Leval, M. de und Stark, J. (1981): Pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. Effect of systemic pulmonary anastomosis. In: *British Heart Journal*, Jg. 45, H. 2, S. 133–141.
146. Hayes, C.J., Gersony, W.M., Driscoll, D.J., Keane, J.F., Kidd, L., O'Fallon, W.M., Pieroni, D.R., Wolfe, R.R. und Weidman, W.H. (1993): Second Natural History Study of Congenital Heart Defects. Results of Treatment of Patients With Pulmonary Valvar Stenosis. In: *Circulation*, Jg. 87, [suppl I], S. I-28–I-37.
147. Herijgers, P., Ozakia, S., Verbekenb, E., Van Lommelb, A., Ra`cza, R., Zietkiewicz, M., Pereka, B. und Flamenga, W. (1999): Calcification characteristics of porcine stentless valves in juvenile sheep. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 15, H. 2, S. 134–142.
148. Hew, C.C., Daebritz, S.H., Zurakowski, D., del Nido, P.I., Mayer, J.E. und Jonas, R.A. (2002): Valved Homograft Replacement of Aneurysmal Pulmonary Arteries for Severely Symptomatic Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 73, H. 6, S. 1778–1785.
149. Hjortdal, V., Redington, A., de Leval, M. und Tsang, V. (2002): Hybrid approaches to complex congenital cardiac surgery. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 22, H. 6, S. 885–890.

150. Hockaday, L.A., Kang, K.H., Colangelo, N.W., Cheung, P.Y.C., Duan, B., Malone, E., Wu, J., Girardi, L.N., Bonassar, L.J., Lipson, H., Chu, C.C. und Butcher, J.T. (2012): Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. In: *Biofabrication*, Jg. 4, H. 3, S. 035005.
151. Hofbeck, M., Rauch, A., Leipold, G. und Singer, H. (1999): Diagnosis and treatment of pulmonary atresia and ventricular septal defect. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, Jg. 9, H. 2, S. 113–118.
152. Hoffman, J.I.E. und Kaplan, S. (2002): The Incidence of Congenital Heart Disease. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 39, H. 12, S. 1890–1900.
153. Holmes, A.A., Co, S., Human, D.G., LeBlanc, J.G. und Campbell, A.I. (2012): The Congrega conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction. In: *Annals of Pediatric Cardiology*, Jg. 5, H. 1, S. 27–33.
154. Homann, M. (2000): Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 17, H. 6, S. 624–630.
155. Hraška, V. (2005): Repair of Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve Using a New Approach. In: *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, Jg. 8, S. 132–134.
156. Hraška, V. (2007): Absent Pulmonary Valve Repair. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 12, H. 1, S. 36–46.
157. Huber, C.H., Hurni, M., Tsang, V. und Segesser, L.K. von (2009): Valved stents for transapical pulmonary valve replacement. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 137, H. 4, S. 914–918.
158. Ikonomidis, J.S., Yau, T.M., Weisel, R.D., Hayashida, N., Fu, X., Komeda, M., Ivanov, J., Carson, S., Mohabeer, M.K. und Tumati, L. (1994): Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 107, H. 2, S. 510–519.

159. Ishizaka, T., Ohye, R.G., Goldberg, C.S., Ramsburg, S.R., Suzuki, T., Devaney, E.J. und Bove, E.L. (2003): Premature failure of small-sized Shelhigh No-React porcine pulmonic valve conduit model NR-4000☆. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 23, H. 5, S. 715–718.
160. Jacobs, M.L. und Jacobs, J.P. (2008): The early history of surgery for patients with tetralogy of Fallot. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 18, [Suppl 3], S. 8–11.
161. Jennings, R.B. und Reimer, K.A. (1991): The Cell Biology of Acute Myocardial Ischemia. In: *Annual Review of Medicine*, Jg. 42, H. 1, S. 225–246.
162. Johnson, M.C., Strauss, A.W., Downton, S.B., Spray, T.L., Huddleston, C.B., Wood, M.K., Slauch, R.A. und Watson, M.S. (1995): Deletion Within Chromosome 22 is Common in Patients With Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 76, H. 1, S. 66–69.
163. Jonas, R.A. (2009): Early Primary Repair of Tetralogy of Fallot. In: *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, Jg. 12, H. 1, S. 39–47.
164. Kadner, A., Dave, H., Stallmach, T., Turina, M. und Prêtre, R. (2004): Formation of a stenotic fibrotic membrane at the distal anastomosis of bovine jugular vein grafts (Con-tegra) after right ventricular outflow tract reconstruction. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 127, H. 1, S. 285–286.
165. Kan, J.S., White, R.I., Mitchell, S.E. und Gardner, T.J. (1982): Percutaneous Balloon Valvuloplasty: A New Method for Treating Congenital Pulmonary-Valve Stenosis. In: *New England Journal of Medicine*, Jg. 307, H. 9, S. 540–542.
166. Kan, J.S., White, R.I., Mitchell, S.E., Anderson, J.H. und Gardner, T.J. (1984): Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. In: *Circulation*, Jg. 69, H. 3, S. 554–560.
167. Kanter, K.R., Budde, J.M., Parks, W.J., Tam, V.K.H., Sharma, S., Williams, W.H. und Fyfe, D.A. (2002): One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 73, H. 6, S. 1801–1806; discussion 1806–1807.

168. Kanter, K.R., Kogon, B.E., Kirshbom, P.M. und Carlock, P.R. (2010): Symptomatic Neonatal Tetralogy of Fallot: Repair or Shunt? In: The Annals of Thoracic Surgery, Jg. 89, H. 3, S. 858–863.
169. Karp, R.B. und Kirklin, J.W. (1970): Tetralogy of Fallot. In: The Annals of Thoracic Surgery, Jg. 10, H. 4, S. 370–388.
170. Kavarana, M.N., Dorfman, A.L., Agarwal, P.P. und Bove, E.L. (2010): Acute Dissection of a Contegra Conduit: A Rare Mechanism of Failure. In: The Annals of Thoracic Surgery, Jg. 90, H. 3, S. 1006–1007.
171. Kenny, D., Hijazi, Z.M., Kar, S., Rhodes, J., Mullen, M., Makkar, R., Shirali, G., Fogel, M., Fahey, J., Heitschmidt, M.G. und Cain, C. (2011): Percutaneous Implantation of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 58, H. 21, S. 2248–2256.
172. Khambadkone, S. und Bonhoeffer, P. (2004): Nonsurgical pulmonary valve replacement: Why, when, and how? In: Catheterization and Cardiovascular Interventions, Jg. 62, H. 3, S. 401–408.
173. Khambadkone, S., Coats, L., Taylor, A., Boudjemline, Y., Derrick, G., Tsang, V., Cooper, J., Muthurangu, V., Hegde, S.R., Razavi, R.S., Pellerin, D., Deanfield, J. und Bonhoeffer, P. (2005): Percutaneous Pulmonary Valve Implantation in Humans: Results in 59 Consecutive Patients. In: Circulation, Jg. 112, H. 8, S. 1189–1197.
174. Kirklin, J.W., Blackstone, E.H., Pacifico, A.D., Brown, R.N. und Barger, L.M. (1979): Routine primary repair vs two-stage repair of tetralogy of Fallot. In: Circulation, Jg. 60, H. 2, S. 373–386.
175. Kirshbom, P.M., Jagers, J.J. und Ungerleider, R.M. (1999): Tetralogy of fallot with absent pulmonary valve: simplified technique for homograft repair. In: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Jg. 118, H. 6, S. 1125–1127.
176. Knight, R.L., Wilcox, H.E., Korossis, S.A., Fisher, J. und Ingham, E. (2008): The use of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves. In: Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, Jg. 222, H. 1, S. 129–143.

177. Koh, T.W., Carr-White, G.S., DeSouza, A.C., Ferdinand, F.D., Hooper, J., Kemp, M., Gibson, D.G. und Pepper, J.R. (1999): Intraoperative cardiac troponin T release and lactate metabolism during coronary artery surgery: comparison of beating heart with conventional coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. In: *Heart*, Jg. 81, H. 5, S. 495–500.
178. Kostolny, M., Tsang, V., Nordmeyer, J., van Doorn, C., Frigiola, A., Khambadkone, S., Leval, M.R. de und Bonhoeffer, P. (2008): Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 33, H. 4, S. 607–612.
179. Kozlik-Feldmann, R., Lang, N., Lehner, A., Sigler, M., Schmitz, C., Sodian, R., Freuden-thal, F., Dalla-Pozza, R., Vasilyev, N.V., del Nido, P.J. und Netz, H. (2009): Evaluation of a new hybrid technique for closure of muscular ventricular septal defects in a long-term setting. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 138, H. 2, S. 365–373.
180. Krakau, I. (2005): *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Katheter-techniken*, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme.
181. Lakier, J.B., Stanger, P., Heymann, M.A., Hoffman, J.I. und Rudolph, A.M. (1974): Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonary Valve: Natural History and Hemodynamic Considerations. In: *Circulation*, Jg. 50, H. 1, S. 167–175.
182. Laks, H. und Plunkett, M.D. (2001): Surgical management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. In: *Progress in Pediatric Cardiology*, Jg. 13, H. 3, S. 183–197.
183. Lamberti, J.J., Angell, W.W., Waldman, J.D., Grehl, T.M., George, L., Mathewson, J.W., Kirkpatrick, S.E., Spicer, R. und Thomson, D. (1988): The Cryopreserved Homograft Valve in the Pulmonary Position: Early Results and Technical Considerations. In: *Journal of Cardiac Surgery*, Jg. 3, H. 3, S. 247–251.
184. Lato, K., Gembruch, U., Geipel, A., Lachmann, R., Schneider, M., Hraska, V. und Berg, C. (2010): Tricuspid atresia with absent pulmonary valve and intact ventricular septum: intrauterine course and outcome of an unusual congenital heart defect. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Jg. 35, H. 2, S. 243–245.

185. Lecompte, Y., Zannini, L., Hazan, E., Jarreau, M.M., Bex, J.P., Tu, T.V. und Neveux, J.Y. (1981): Anatomic correction of transposition of the great arteries. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 82, H. 4, S. 629–631.
186. Leonard, H., Derrick, G., O'Sullivan, J. und Wren, C. (2000): Natural and unnatural history of pulmonary atresia. In: *Heart*, Jg. 84, H. 5, S. 499–503.
187. Lev, M. und Eckner, F.A. (1964): The Pathologic Anatomy of Tetralogy of Fallot and Its Variations. In: *Diseases of the Chest*, Jg. 45, S. 251–261.
188. Lewis, A.B., Wells, W. und Lindesmith, G.G. (1983): Evaluation and surgical treatment of pulmonary atresia and intact ventricular septum in infancy. In: *Circulation*, Jg. 67, H. 6, S. 1318–1323.
189. Lillehei, C., Varco, R., Cohen, M., Warden, H., Patton, C. und Moller, J. (1986a): The First Open-Heart Repairs of Ventricular Septal Defect, Atrioventricular Communis, and Tetralogy of Fallot Using Extracorporeal Circulation by Cross-Circulation: A 30-Year Follow-up. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 41, H. 1, S. 4–21.
190. Lillehei, C.W., Varco, R.L., Cohen, M., Warden, H.E., Gott, V.L., DeWall, R.A., Patton, C. und Moller, J.H. (1986b): The First Open Heart Corrections of Tetralogy of Fallot. A 26-31 Year Follow-up of 106 Patients. In: *Annals of Surgery*, Jg. 204, H. 4, S. 490–502.
191. Lofland, G.K. (2007): One-Stage Repair and Unifocalization for Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collateral Arteries in Early Infancy. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 12, H. 2, S. 95–109.
192. Lozonschi, L., Quaden, R., Edwards, N.M., Cremer, J. und Lutter, G. (2008): Transapical Mitral Valved Stent Implantation. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 86, H. 3, S. 745–748.
193. Lozonschi, L., Bombien, R., Osaki, S., Hu, J., Snell, D., Edwards, N.M., Cremer, J. und Lutter, G. (2010): Transapical mitral valved stent implantation: A survival series in swine. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 140, H. 2, S. 422–426.e1.

194. Lurz, P., Coats, L., Khambadkone, S., Nordmeyer, J., Boudjemline, Y., Schievano, S., Muthurangu, V., Lee, T.Y., Parenzan, G., Derrick, G., Cullen, S., Walker, F., Tsang, V., Deanfield, J., Taylor, A.M. und Bonhoeffer, P. (2008): Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Impact of Evolving Technology and Learning Curve on Clinical Outcome. In: *Circulation*, Jg. 117, H. 15, S. 1964–1972.
195. Madhok, A.B., Ojamaa, K., Haridas, V., Parnell, V.A., Pahwa, S. und Chowdhury, D. (2006): Cytokine Response in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 27, H. 4, S. 408–413.
196. Marianeschi, S.M., Santoro, F., Ribera, E., Catena, E., Vignati, G., Ghiselli, S., Pedretti, S., Suleyman, O., Ustunsoy, H. und Berdat, P.A. (2008): Pulmonary Valve Implantation With the New Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 86, H. 5, S. 1466–1472.
197. Marie, P.Y., Marçon, F., Brunotte, F., Briançon, S., Danchin, N., Worms, A.M., Robert, J. und Pernot, C. (1992): Right Ventricular Overload and Induced Sustained Ventricular Tachycardia in Operatively "Repaired" Tetralogy of Fallot. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 69, H. 8, S. 785–789.
198. McCrindle, B.W. und Kan, J.S. (1991): Long-term Results After Balloon Pulmonary Valvuloplasty. In: *Circulation*, Jg. 83, H. 6, S. 1915–1922.
199. McCrindle, B.W. (1994): Independent Predictors of Long-term Results After Balloon Pulmonary Valvuloplasty. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators. In: *Circulation*, Jg. 89, H. 4, S. 1751–1759.
200. McDonnell, B.E., Raff, G.W., Gaynor, J.W., Rychik, J., Godinez, R.I., DeCamp, W.M. und Spray, T.L. (1999): Outcome After Repair of Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 67, H. 5, S. 1391–1395; discussion 1395–1396.
201. McElhinney, D.B., Krantz, I.D., Bason, L., Piccoli, D.A., Emerick, K.M., Spinner, N.B. und Elizabeth Goldmuntz, E. (2002): Analysis of Cardiovascular Phenotype and Genotype-Phenotype Correlation in Individuals With a JAG1 Mutation and/or Alagille Syndrome. In: *Circulation*, Jg. 106, H. 20, S. 2567–2574.

202. McElhinney, D.B., Hellenbrand, W.E., Zahn, E.M., Jones, T.K., Cheatham, J.P., Lock, J.E. und Vincent, J.A. (2010): Short- and Medium-Term Outcomes After Transcatheter Pulmonary Valve Placement in the Expanded Multicenter US Melody Valve Trial. In: *Circulation*, Jg. 122, H. 5, S. 507–516.
203. McElhinney, D.B. und Hennesen, J.T. (2013): The Melody® valve and Ensemble® delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Jg. 1291, H. 1, S. 77–85.
204. Meijboom, F.J., Roos-Hesselink, J.W., McGhie, J.S., Spitaels, S.E., van Domburg, R.T., Utens, L.M., Simoons, M.L. und Bogers, A.J. (2008): Consequences of a selective approach toward pulmonary valve replacement in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 135, H. 1, S. 50–55.
205. Menon, S., Cetta, F., Dearani, J., Burkhart, H., Cabalka, A. und Hagler, D. (2008): Hybrid Intraoperative Pulmonary Artery Stent Placement for Congenital Heart Disease. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 102, H. 12, S. 1737–1741.
206. Mertens, L. und Budts, W. (2004): New developments in the transcatheter treatment of congenital heart disease. In: *Current Opinion in Anaesthesiology*, Jg. 17, H. 4, S. 329–334.
207. Metzner, A., Iino, K., Steinseifer, U., Uebing, A., Buhr, W. de, Cremer, J. und Lutter, G. (2010a): Percutaneous pulmonary polyurethane valved stent implantation. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 139, H. 3, S. 748–752.
208. Metzner, A., Stock, U.A., Iino, K., Fischer, G., Huemme, T., Boldt, J., Braesen, J.H., Bein, B., Renner, J., Cremer, J. und Lutter, G. (2010b): Percutaneous pulmonary valve replacement: autologous tissue-engineered valved stents. In: *Cardiovascular Research*, Jg. 88, H. 3, S. 453–461.
209. Meyns, B., van Garsse, L., Boshoff, D., Eyskens, B., Mertens, L., Gewillig, M., Fieuws, S., Verbeken, E. und Daenen, W. (2004): The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supra-avalvular stenosis. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 128, H. 6, S. 834–840.

210. Miller, R.A., Lev, M. und Paul, M.H. (1962): Congenital Absence of the Pulmonary Valve: The Clinical Syndrome of Tetralogy of Fallot with Pulmonary Regurgitation. In: *Circulation*, Jg. 26, S. 266–278.
211. Mitchell, S.C., Korones, S.B. und Berendes, H.W. (1971): Congenital Heart Disease in 56,109 Births. Incidence and Natural History. In: *Circulation*, Jg. 43, H. 3, S. 323–332.
212. Mody, M.R. (1975): The natural history of uncomplicated valvular pulmonic stenosis. In: *American Heart Journal*, Jg. 90, H. 3, S. 317–321.
213. Moffitt, E.A., Rosevear, J.W. und McGoon, D.C. (1970): Myocardial Metabolism During and After Mitral Valve Replacement. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 10, H. 2, S. 169–179.
214. Momenah, T.S., El Oakley, R., Al Najashi, K., Khoshhal, S., Al Qethamy, H. und Bonhoeffer, P. (2009): Extended Application of Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 53, H. 20, S. 1859–1863.
215. Momma, K., Kondo, C. und Matsuoka, R. (1996): Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia Associated With Chromosome 22q11 Deletion. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 27, H. 1, S. 198–202.
216. Monge, M.C., Mainwaring, R.D., Sheikh, A.Y., Pun, R., Reddy, V.M. und Hanley, F.L. (2013): Surgical reconstruction of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams and Alagille syndromes. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 145, H. 2, S. 476–481.
217. Monroe, J.L., Alexiou, C., Salmon, A.P. und Keeton, B.R. (2003): Reoperations and survival after primary repair of congenital heart defects in children. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 126, H. 2, S. 511–519.
218. Mosadegh, B., Xiong, G., Dunham, S. und Min, J.K. (2015): Current progress in 3D printing for cardiovascular tissue engineering. In: *Biomedical Materials*, Jg. 10, H. 3, S. 034002.

219. Murphy, J.G., Gersh, B.J., Mair, D.D., Fuster, V., McGoon, M.D., Ilstrup, D.M., McGoon, D.C., Kirklin, J.W. und Danielson, G.K. (1993): Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. In: *The New England Journal of Medicine*, Jg. 329, H. 9, S. 593–599.
220. Nelson, D.A., Miller, M.W., Gordon, S.G., Saunders, A. und Fossum, T.W. (2012): Minimally Invasive Transxiphoid Approach to the Cardiac Apex and Caudovernal Intrathoracic Space. In: *Veterinary Surgery*, Jg. 41, H. 8, S. 915–917.
221. Nollert, G.D., Däbritz, S.H., Schmoeckel, M., Vicol, C. und Reichart, B. (2003): Risk Factors for Sudden Death After Repair of Tetralogy of Fallot. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 76, H. 6, S. 1901–1905.
222. Nordmeyer, J., Khambadkone, S., Coats, L., Schievano, S., Lurz, P., Parenzan, G., Taylor, A.M., Lock, J.E. und Bonhoeffer, P. (2007): Risk Stratification, Systematic Classification, and Anticipatory Management Strategies for Stent Fracture After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. In: *Circulation*, Jg. 115, H. 11, S. 1392–1397.
223. Nordmeyer, J., Lurz, P., Khambadkone, S., Schievano, S., Jones, A., McElhinney, D.B., Taylor, A.M. und Bonhoeffer, P. (2010): Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. In: *Heart*, Jg. 97 (2011), H. 2, S. 118–123 (online 2010 veröffentlicht).
224. O'Connor, E. und Fraser, J.F. (2012): The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. In: *Anaesthesia and Intensive Care*, Jg. 40, H. 4, S. 598–603.
225. Oesterle, S.N., Whitbourn, R., Fitzgerald, P.J., Yeung, A.C., Stertz, S.H., Dake, M.D., Yock, P.G. und Virmani, R. (1998): The stent decade: 1987 to 1997. Stanford Stent Summit faculty. In: *American Heart Journal*, Jg. 136, H. 4 Part 1, S. 578–599.
226. O'Laughlin, M.P., Perry, S.B., Lock, J.E. und Mullins, C.E. (1991): Use of Endovascular Stents in Congenital Heart Disease. In: *Circulation*, Jg. 83, H. 6, S. 1923–1939.
227. O'Laughlin, M.P., Slack, M.C., Grifka, R.G., Perry, S.B., Lock, J.E. und Mullins, C.E. (1993): Implantation and Intermediate-Term Follow-up of Stents in Congenital Heart Disease. In: *Circulation*, Jg. 88, H. 2, S. 605–614.

228. O'Laughlin, M.P. (1995): Balloon-Expandable Stenting in Pediatric Cardiology. In: *Journal of Interventional Cardiology*, Jg. 8, H. 5, S. 463–476.
229. O'Laughlin, M.P. (1998): Catheterization Treatment of Stenosis and Hypoplasia of Pulmonary Arteries. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 19, H. 1, S. 48–56; discussion 57–58.
230. Oosterhof, T., Hazekamp, M.G. und Mulder, B.J.M. (2009): Opportunities in pulmonary valve replacement. In: *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, Jg. 7, H. 9, S. 1117–1122.
231. Oster, M.E., Riehle-Colarusso, T. und Correa, A. (2009): An Update on Cardiovascular Malformations in Congenital Rubella Syndrome. In: *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, Jg. 88, H. 1, S. 1–8.
232. Pagani, F.D., Cheatham, J.P., Beekman, R.H., Lloyd, T.R., Mosca, R.S. und Bove, E.L. (1995): The management of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and diminutive pulmonary arteries. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 110, H. 5, S. 1521–1532; discussion 1532–1533.
233. Peng, L.F. (2006): Endovascular Stenting of Obstructed Right Ventricle-to-Pulmonary Artery Conduits: A 15-Year Experience. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 22, S. 2598–2605.
234. Perron, J., Moran, A.M., Gauvreau, K., del Nido, P.J., Mayer, J.E. und Jonas, R.A. (1999): Valved Homograft Conduit Repair of the Right Heart in Early Infancy. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 68, H. 2, S. 542–548.
235. Pickering, D., Trusler, G.A., Lipton, I. und Keith, J.D. (1971): Waterston anastomosis. Comparison of results of operation before and after age 6 months. In: *Thorax*, Jg. 26, H. 4, S. 457–459.
236. Pinsky, W.W., Nihill, M.R., Mullins, C.E., Harrison, G. und McNamara, D.G. (1978): The absent pulmonary valve syndrome. Considerations of management. In: *Circulation*, Jg. 57, H. 1, S. 159–162.

237. Pischke, S.E., Hyler, S., Tronstad, C., Bergsland, J., Fosse, E., Halvorsen, P.S., Skulstad, H. und Tonnessen, T.I. (2015): Myocardial tissue CO₂ tension detects coronary blood flow reduction after coronary artery bypass in real-time. In: *British Journal of Anaesthesia*, Jg. 114, H. 3, S. 414–422.
238. Poon, L.K.H. und Menahem, S. (2003): Pulmonary regurgitation after percutaneous balloon valvoplasty for isolated pulmonary valvar stenosis in childhood. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 13, H. 5, S. 444–450.
239. Potts, W.J., Smith, S. und Gibson, S. (1946): Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery. Certain Types in Congenital Heart Disease. In: *Journal of the American Medical Association*, Jg. 132, H. 11, S. 627–631.
240. Powell, A.J., Lock, J.E., Keane, J.F. und Perry, S.B. (1995): Prolongation of RV-PA Conduit Life Span by Percutaneous Stent Implantation: Intermediate-Term Results. In: *Circulation*, Jg. 92, H. 11, S. 3282–3288.
241. Prendiville, T.W., Gauvreau, K., Tworog-Dube, E., Patkin, L., Kucherlapati, R.S., Roberts, A.E. und Lacro, R.V. (2014): Cardiovascular disease in Noonan syndrome. In: *Archives of Disease in Childhood*, Jg. 99, H. 7, S. 629–634.
242. Quail, M.A., Frigiola, A., Giardini, A., Muthurangu, V., Hughes, M., Lurz, P., Khambadkone, S., Deanfield, J.E., Tsang, V. und Taylor, A.M. (2012): Impact of Pulmonary Valve Replacement in Tetralogy of Fallot With Pulmonary Regurgitation: A Comparison of Intervention and Nonintervention. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 94, H. 5, S. 1619–1626.
243. Rabinovitch, M., Herrera-deLeon, V., Castaneda, A.R. und Reid, L. (1981): Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. In: *Circulation*, Jg. 64, H. 6, S. 1234–1249.
244. Rabinovitch, M., Grady, S., David, I., van Praagh, R., Sauer, U., Buhlmeyer, K., Castaneda, A.R. und Reid, L. (1982): Compression of Intrapulmonary Bronchi by Abnormally Branching Pulmonary Arteries Associated With Absent Pulmonary Valves. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 50, H. 4, S. 804–813.

245. Rao, P.S., Galal, O., Patnana, M., Buck, S.H. und Wilson, A.D. (1998): Results of three to 10 year follow up of balloon dilatation of the pulmonary valve. In: *Heart*, Jg. 80, H. 6, S. 591–595.
246. Rao, P.S. (2007): Percutaneous Balloon Pulmonary Valvuloplasty: State of the Art. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 69, H. 5, S. 747–763.
247. Rauch, R., Hofbeck, M., Zweier, C., Koch, A., Zink, S., Trautmann, U., Hoyer, J., Kaulitz, R., Singer, H. und Rauch, A. (2010): Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. In: *Journal of Medical Genetics*, Jg. 47, H. 5, S. 321–331.
248. Razavi, R.S., Sharland, G.K. und Simpson, J.M. (2003): Prenatal Diagnosis by Echocardiogram and Outcome of Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 91, H. 4, S. 429–432.
249. Reddy, V.M., Liddicoat, J.R. und Hanley, F.L. (1995): Midline one-stage complete unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 109, H. 5, S. 832–844; discussion 844–845.
250. Ringewald, J.M. und Suh, E.J. (2012): Transcatheter pulmonary valve insertion: when, how, and why. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 22, H. 6, S. 696–701.
251. Ringewald, J.M. und Suh, E.J. (2013): Transcatheter pulmonary valve insertion, expanded use and future directions. In: *Cardiology in the Young*, Jg. 23, H. 6, S. 910–914.
252. Roberts, W.C. (2005): Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. In: *Circulation*, Jg. 111, H. 7, S. 920–925.
253. Rome, J.J., Mayer, J.E., Castaneda, A.R. und Lock, J.E. (1993): Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. Rehabilitation of diminutive pulmonary arteries. In: *Circulation*, Jg. 88, H. 4, S. 1691–1698.
254. Ross, D.N. und Somerville, J. (1966): Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. In: *The Lancet*, Jg. 2, H. 7479, S. 1446–1447.

255. Rowland, D.G., Hammill, W.W., Allen, H.D. und Gutgesell, H.P. (1997): Natural Course of Isolated Pulmonary Valve Stenosis in Infants and Children Utilizing Doppler Echocardiography. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 79, H. 3, S. 344–349.
256. Rüffer, A., Wittmann, J., Potapov, S., Purbojo, A., Glockler, M., Koch, A.M., Dittrich, S. und Cesnjevar, R.A. (2012): Mid-term experience with the Hancock porcine-valved Dacron conduit for right ventricular outflow tract reconstruction. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 42, H. 6, S. 988–995.
257. Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H., Schuffenhauer, S., Oechsler, H., Belohradsky, B., Prieur, M., Aurias, A., Raymond, F.L., Clayton-Smith, J., Hatchwell, E., McKeown, C., Beemer, F.A., Dallapiccola, B., Novelli, G., Hurst, J.A., Ignatius, J., Green, A.J., Winter, R.M., Brueton, L., Brøndum-Nielsen, K. und Scambler, P.J. (1997): Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. In: *Journal of Medical Genetics*, Jg. 34, H. 10, S. 798–804.
258. Salerno, C.T., Droel, J. und Bianco, R.W. (1998): Current State of In Vivo Preclinical Heart Valve Evaluation. In: *The Journal of Heart Valve Disease*, Jg. 7, H. 2, S. 158–162.
259. Sanatani, S., Potts, J.E., Human, D.G., Sandor, G.G., Patterson, M.W. und Gordon Culham, J.A. (2001): Balloon Angioplasty of Right Ventricular Outflow Tract Conduits. In: *Pediatric Cardiology*, Jg. 22, H. 3, S. 228–232.
260. Sands, M.P., Rittenhouse, E.A., Mohri, H. und Merendino, K.A. (1969): An Anatomical Comparison of Human, Pig, Calf, and Sheep Aortic Valves. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 8, H. 5, S. 407–414.
261. Scambler, P.J. (2000): The 22q11 deletion syndromes. In: *Human Molecular Genetics*, Jg. 9, H. 16, S. 2421–2426.
262. Scherz, G. (1963): Pionier der Wissenschaft: Niels Stensen in seinen Schriften, *Acta historica scientiarum naturalium et medicinalium*, Bd. 18, Copenhagen: Munksgaard.

263. Scherz, G. (1984): Niels Steensen (Nicolaus Steno), 1638-1686: Der Goldschmiedsohn aus Kopenhagen, der als bahnbrechender Naturforscher Weltruhm errang, aber die Wissenschaft aufopferte, um ein Diener Gottes von legendärem Ruf zu werden. Kopenhagen: Kgl. Dänisches Ministerium des Äusseren.
264. Schmitz, C., Esmailzadeh, B., Herberg, U., Lang, N., Sodian, R., Kozlik-Feldmann, R., Welz, A. und Breuer, J. (2008): Hybrid procedures can reduce the risk of congenital cardiovascular surgery. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 34, H. 4, S. 718–725.
265. Schreiber, C., Hörer, J., Vogt, M., Fratz, S., Kunze, M., Galm, C., Eicken, A. und Lange, R. (2007): A new treatment option for pulmonary valvar insufficiency: first experiences with implantation of a self-expanding stented valve without use of cardiopulmonary bypass. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 31, H. 1, S. 26–30.
266. Shebani, S., McGuirk, S., Baghai, M., Stickley, J., De Giovanni, J., Bu'Lock, F., Barron, D. und Brawn, W. (2006): Right ventricular outflow tract reconstruction using Contegra® valved conduit: natural history and conduit performance under pressure. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 29, H. 3, S. 397–405.
267. Shimazaki, Y., Blackstone, E.H. und Kirklin, J.W. (1984): The Natural History of Isolated Congenital Pulmonary Valve Incompetence: Surgical Implications. In: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, Jg. 32, H. 4, S. 257–259.
268. Shinoka, T., Shum-Tim, D., Ma, P.X., Tanel, R.E., Isogai, N., Langer, R., Vacanti, J.P. und Mayer, J.E. (1998): Creation Of Viable Pulmonary Artery Autografts Through Tissue Engineering. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 115, H. 3, S. 536–546.
269. Simpson, K.E., Huddleston, C.B., Foerster, S., Nicholas, R. und Balzer, D. (2011): Successful Subxyphoid Hybrid Approach for Placement of a Melody Percutaneous Pulmonary Valve. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 78, H. 1, S. 108–111.
270. Singh, R. und Dahotre, N.B. (2007): Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Jg. 18, H. 5, S. 725–751.
-

271. Smerup, M., Pedersen, T.F., Nyboe, C., Funder, J.A., Christensen, T.D., Nielsen, S.L., Hjortdal, V. und Hasenkam, J.M. (2004): A Long-term Porcine Model for Evaluation of Prosthetic Heart Valves. In: *The Heart Surgery Forum*, Jg. 7, H. 4, S. E259–264.
272. Snir, E., Leval, M.R. de, Elliott, M.J. und Stark, J. (1991): Current Surgical Technique to Repair Fallot's Tetralogy With Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 51, H. 6, S. 979–982.
273. Sommer, R.J., Hijazi, Z.M. und Rhodes, J.F. (2008): Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult: Part III: Complex Congenital Heart Disease. In: *Circulation*, Jg. 117, H. 10, S. 1340–1350.
274. Stacpoole, P.W. (1993): Lactic acidosis. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Jg. 22, H. 2, S. 221–245.
275. Stamm, C., Anderson, R.H. und Ho, S.Y. (1998): Clinical Anatomy of the Normal Pulmonary Root Compared With That in Isolated Pulmonary Valvular Stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 31, H. 6, S. 1420–1425.
276. Stanger, P., Cassidy, S.C., Girod, D.A., Kan, J.S., Lababidi, Z. und Shapiro, S.R. (1990): Balloon Pulmonary Valvuloplasty: Results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. In: *The American Journal of Cardiology*, Jg. 65, H. 11, S. 775–783.
277. Starnes, V.A., Luciani, G.B., Latter, D.A. und Griffin, M.L. (1994): Current Surgical Management of Tetralogy of Fallot. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 58, H. 1, S. 211–215.
278. Stellin, G., Jonas, R.A., Goh, T.H., Brawn, W.J., Venables, A.W. und Mee, R.B. (1983): Surgical Treatment of Absent Pulmonary Valve Syndrome in Infants: Relief of Bronchial Obstruction. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 36, H. 4, S. 468–475.
279. Steno, N. (1673): *Embryo monstro affinis Parisiis dissectus*. In: Bartholin, T. (Hrsg.), *Acta medica et philosophica Hafniensia*: Ann. 1671-1673: Haubold.

280. Stewart, R.D., Backer, C.L., Young, L. und Mavroudis, C. (2005): Tetralogy of Fallot: Results of a Pulmonary Valve-Sparing Strategy. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 80, H. 4, S. 1431–1439.
281. Swan, H. und Piermattei, D.L. (1971): Technical aspects of cardiac transplantation in the pig. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 61, H. 5, S. 710–723.
282. Swindle, M.M. (1984): Swine as Replacements for Dogs in the Surgical Teaching and Research Laboratory. In: *Laboratory Animal Science*, Jg. 34, H. 4, S. 383–385.
283. Swindle, M.M., Horneffer, P.J., Gardner, T.J., Gott, V.L., Hall, T.S., Stuart, R.S., Baumgartner, W.A., Borkon, A.M., Galloway, E. und Reitz, B.A. (1986): Anatomic and Anesthetic Considerations in Experimental Cardiopulmonary Surgery in Swine. In: *Laboratory Animal Science*, Jg. 36, H. 4, S. 357–361.
284. Swindle, M.M., Smith, A.C. und Hepburn, B.J. (1988): Swine as Models in Experimental Surgery. In: *Journal of Investigative Surgery*, Jg. 1, H. 1, S. 65–79.
285. Swindle, M.M., Makin, A., Herron, A.J., Clubb, F.J. und Frazier, K.S. (2012): Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. In: *Veterinary Pathology*, Jg. 49, H. 2, S. 344–356.
286. Swindle, M.M. und Smith, A.C. (2013): Best Practices for Performing Experimental Surgery in Swine. In: *Journal of Investigative Surgery*, Jg. 26, H. 2, S. 63–71.
287. Tchervenkov, C.I. und Roy, N. (2000): Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Pulmonary Atresia--Ventricular Septal Defect. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 69, [4 Suppl], S. S97–S105.
288. Thanopoulos, B.D., Fisher, E.A. und Hastreiter, A.R. (1986): Large ductus arteriosus and intact ventricular septum associated with congenital absence of the pulmonary valve. In: *British Heart Journal*, Jg. 55, H. 6, S. 602–604.
289. Therrien, J., Siu, S.C., McLaughlin, P.R., Liu, P.P., Williams, W.G. und Webb, G.D. (2000): Pulmonary Valve Replacement in Adults Late After Repair of Tetralogy of Fallot: Are We Operating Too Late? In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 36, H. 5, S. 1670–1675.

290. Thiene, G., Bortolotti, U., Gallucci, V., Valente, M.L. und Volta, S.D. (1977): Pulmonary atresia with ventricular septal defect. Further anatomical observations. In: *British Heart Journal*, Jg. 39, H. 11, S. 1223–1233.
291. Thierfelder, N., Koenig, F., Bombien, R., Fano, C., Reichart, B., Wintermantel, E., Schmitz, C. und Akra, B. (2013): In Vitro Comparison of Novel Polyurethane Aortic Valves and Homografts After Seeding and Conditioning. In: *ASAIO Journal*, Jg. 59, H. 3, S. 309–316.
292. Tiete, A.R., Sachweh, J.S., Roemer, U., Kozlik-Feldmann, R., Reichart, B. und Daebritz, S.H. (2004): Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction With the Contegra Bovine Jugular Vein Conduit: A Word of Caution. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 77, H. 6, S. 2151–2156.
293. Trumble, D.R. und Magovern, J.A. (2004): Comparison of Dog and Pig Models for Testing Substernal Cardiac Compression Devices. In: *ASAIO Journal*, Jg. 50, H. 3, S. 188–192.
294. Urso, S., Rega, F., Meuris, B., Gewillig, M., Eyskens, B., Daenen, W., Heying, R. und Meyns, B. (2011): The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 40, H. 3, S. 603–609
295. van Arsdell, G.S., Maharaj, G.S., Tom, J., Rao, V.K., Coles, J.G., Freedom, R.M., Williams, W.G. und McCrindle, B.W. (2000): What is the Optimal Age for Repair of Tetralogy of Fallot? In: *Circulation*, Jg. 102, H. 19 [suppl III], S. III-123–III-129.
296. van der Linde, D., Konings, E.E., Slager, M.A., Witsenburg, M., Helbing, W.A., Takkenberg, J.J. und Roos-Hesselink, J.W. (2011): Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 58, H. 21, S. 2241–2247.
297. Vilahur, G., Padro, T. und Badimon, L. (2011): Atherosclerosis and Thrombosis: Insights from Large Animal Models. In: *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Jg. 2011, H. 4, S. 1–12.

298. Vitanova, K., Cleuziou, J., Horer, J., Kasnar-Samprec, J., Vogt, M., Schreiber, C. und Lange, R. (2014): Which type of conduit to choose for right ventricular outflow tract reconstruction in patients below 1 year of age? In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 46, H. 6, S. 961–966.
299. Vivie, E. de, Hellberg, K., Kutzner, D., Rahlf, G., Rupprath, G. und Beuren, A. (1981): Conduit Repair for Complex Congenital Heart Disease with Pulmonary Atresia or Right Ventricular Outflow Tract Obstruction. In: *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, Jg. 29, H. 6, S. 329–336.
300. Voet, A., Rega, F., van Bruaene, A. de, Troost, E., Gewillig, M., van Damme, S. und Budts, W. (2012): Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. In: *International Journal of Cardiology*, Jg. 156, H. 1, S. 11–15.
301. Volpe, P., Paladini, D., Marasini, M., Buonadonna, A.L., Russo, M.G., Caruso, G., Marzullo, A., Arciprete, P., Martinelli, P. und Gentile, M. (2004): Characteristics, associations and outcome of absent pulmonary valve syndrome in the fetus. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Jg. 24, H. 6, S. 623–628.
302. Wagner, R., Daehnert, I. und Lurz, P. (2015): Percutaneous pulmonary and tricuspid valve implantations: An update. In: *World Journal of Cardiology*, Jg. 7, H. 4, S. 167–177.
303. Walmsley, R. (1978): Anatomy of human mitral valve in adult cadaver and comparative anatomy of the valve. In: *British Heart Journal*, Jg. 40, H. 4, S. 351–366.
304. Warnes, C.A. (2005): The Adult With Congenital Heart Disease: Born to Be Bad? In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 46, H. 1, S. 1–8.
305. Warnes, C.A., Williams, R.G., Bashore, T.M., Child, J.S., Connolly, H.M., Dearani, J.A., Del Nido, P., Fasules, J.W., Graham, T.P., Hijazi, Z.M., Hunt, S.A., King, M.E., Landzberg, M.J., Miner, P.D., Radford, M.J., Walsh, E.P. und Webb, G.D. (2008): ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 52, H. 23, S. e143–263.
306. Waterston, D.J., Stark, J. und Ashcraft, K.W. (1972): Ascending aorta-to-right pulmonary artery shunts: Experience with 100 patients. In: *Surgery*, Jg. 72, H. 6, S. 897–904.

307. Wattenwyl, R. von, Arnold, R., Siepe, M., Beyersdorf, F. und Schlensak, C. (2011): Implantation of a catheter-based self-expanding pulmonary valve in congenital heart surgery: results of a pilot study. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 40, H. 3, S. 552–556.
308. Webb, J.G., Munt, B., Makkar, R.R., Naqvi, T.Z. und Dang, N. (2004): Percutaneous Stent-Mounted Valve for Treatment of Aortic or Pulmonary Valve Disease. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 63, H. 1, S. 89–93.
309. Webb, J.G., Altwegg, L., Masson, J.-B., Al Bugami, S., Al Ali, A. und Boone, R.A. (2009): A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 53, H. 20, S. 1855–1858.
310. Weber, H.S. (2002): Initial and Late Results After Catheter Intervention for Neonatal Critical Pulmonary Valve Stenosis and Atresia With Intact Ventricular Septum: A Technique in Continual Evolution. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Jg. 56, H. 3, S. 394–399.
311. Weil, J., Bertram, H. und Sachweh J. S. (2013): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie, online abrufbar unter: <http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/20%20LL%20Fallotsche%20Tetralogie.pdf> [Stand: 25 April 2015].
312. Weldin, J.D., Kapur, R.P., Lewin, M.B. und McMullan, D.M. (2015): Fatal Spontaneous Dissection of a Contegra Conduit in a Child. In: *The Annals of Thoracic Surgery*, Jg. 99, H. 3, S. 1062–1064.
313. Welke, K.F. und Ungerleider, R.M. (2007): Repair of Tetralogy of Fallot with Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 12, H. 1, S. 25–35.
314. Wells, W.J., Arroyo, H., Bremner, R.M., Wood, J. und Starnes, V.A. (2002): Homograft conduit failure in infants is not due to somatic outgrowth. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 124, H. 1, S. 88–96.

315. Wertaschnigg, D., Jaeggi, M., Chitayat, D., Shannon, P., Ryan, G., Thompson, M., Yoo, S.J. und Jaeggi, E. (2013): Prenatal diagnosis and outcome of absent pulmonary valve syndrome: contemporary single-center experience and review of the literature. In: *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Jg. 41, H. 2, S. 162–167.
316. Winkhardt, M. (2005): *Das Herzkatheterlabor: Einführung in die Aufgabenbereiche des kardiologischen Assistenzpersonals*. Darmstadt: Steinkopff.
317. Wollert, H.G., Müller, W., Fischer, D., Wollert, U., Panzner, R., Schubert, F. und Krause, E.G. (1990): Perioperative assessment of cardiac energy metabolism by means of arterio-coronary venous difference in lactate concentration (acDL). A parameter for optimizing ventricular function of the postcardioplegic myocardium. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 4, H. 5, S. 278–283.
318. Yarbrough, J.W., Roberts, W.C. und Reis, R.L. (1973): Structural alterations in tissue cardiac valves implanted in patients and in calves. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Jg. 65, H. 3, S. 364–375.
319. Yeager, S.B., van der Velde, M.E., Waters, B.L. und Sanders, S.P. (2002): Prenatal Role of the Ductus Arteriosus in Absent Pulmonary Valve Syndrome. In: *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, Jg. 19, H. 6, S. 489–493.
320. Zdrahala, R.J. und Zdrahala, I.J. (1999): Biomedical Applications of Polyurethanes: A Review of Past Promises, Present Realities, and a Vibrant Future. In: *Journal of Biomaterials Applications*, Jg. 14, H. 1, S. 67–90.
321. Zhou, J.Q., Corno, A.F., Huber, C.H., Tozzi, P. und von Segesser, L.K. (2003): Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, Jg. 24, H. 2, S. 212–216.

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AO	Aorta
APVS	„Absent pulmonary valve“-Syndrome
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat-Ion
Kompl	Komplikationen
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
MAPCA	Große aortopulmonale Kollateralarterien („major aortopulmonary collateral arteries“)
NaCl	Natriumchlorid
NPA	Native Pulmonalarterie
PA	Pulmonalarterie
PA/IVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PA/VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PAP	Pulmonalarterieller Druck („Pulmonary Artery Pressure“)
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RA	Rechter Vorhof
RV	Rechter Ventrikel
RVP	Rechtsventrikulärer Druck („Right Ventricular Pressure“)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	Zentraler Venendruck

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: PAVSD mit der Darstellung von direkten aortalen Ästen, die zu peripheren Pulmonalarterien des rechten oberen und unteren Lungenlappens sowie des linken unteren Lungenlappens und der Lingula werden; Kasten links: Ein kleiner direkter aortaler Ast verbindet sich mit dem großen direkten aortalen Ast; Kasten rechts: Intrapulmonale Anastomosen zwischen direkten aortalen Ästen und peripheren Pulmonalarterien (aus Rabinovitch 1981)
- Abbildung 2: Bild links: Kuppelartig geformte Pulmonalklappe von arteriell aus gesehen; (v) Raphe ziehen den sinotubulärer Übergang in Richtung Klappenöffnung, (→) nadelöhrgröße Klappenöffnungsfläche (aus Stamm 1998); Bild rechts: Dysplastische Pulmonalklappenstenose (4 Monate weiblich), Truncus pulmonalis (PT), Pulmonalklappe und Infundibulum sind geöffnet; (→) nicht verschmolzene Kommissuren (aus Gikonyo 1987)
- Abbildung 3: Anatomie und Pathophysiologie der Fallot-Tetralogie: (a) Bei normaler Herzstruktur führt ein unidirektionaler Fluss von desoxygeniertem Blut (blau) zur Lunge und einer von oxygeniertem Blut (rot) Richtung Aorta; (b) Bei der Fallot-Tetralogie verhindern die Pulmonalstenose und die Obstruktion des rechten Ausflusstrakts (RVOT) den Fluss des desoxygenierten Bluts Richtung Lunge. Durch den Ventrikelseptumdefekt (VSD) als auch über die reitende Aorta (*) gelangt desoxygeniertes Blut in den systemischen Kreislauf und verursacht so eine Zyanose. Zusätzlich findet sich eine Hypertrophie des rechten Ventrikels (RVH) (aus Greenway 2009)
- Abbildung 4: Präoperatives rechtsventrikuläres Angiogramm bei APVS (anteroposteriore Ansicht): Ausgeprägte Dilatation des Truncus pulmonalis sowie der rechten Pulmonalarterie (Durchmesser 35 mm) (aus Godart 1996)

- Abbildung 5: Darstellung zur Verdeutlichung des Zusammenhangs zwischen infundibulärer Richtung und Pulmonalarteriendilatation beim APVS. Links von oben nach unten: rechtsventrikuläre Cineangiogramme im Vergleich. Rechts von oben nach unten: Erklärung der links aufgeführten Darstellung; A: Normal. B: Infundibulum nach rechts orientiert mit Dilatation der rechten Pulmonalarterie. C: Infundibulum leicht nach links orientiert, Dilatation der linken Pulmonalarterie dominiert. RPA = rechte Pulmonalarterie; LPA = linke Pulmonalarterie; Inf = Infundibulum ; RV = rechter Ventrikel (aus Lakier 1974)
- Abbildung 6: Hausschweine
- Abbildung 7: Ausgemusterte Sorin Pericarbon Freedom SOLO-Klappe manuell eingenäht in einen ballonexpandierbaren Stent
- Abbildung 8: Gesprühte Polyurethanklappe; links: eingenäht in Nitinolstent; rechts: eingesprützt in ballonexpandierbaren Stent
- Abbildung 9: Implantationsübersicht
- Abbildung 10: Schleusenlage am Versuchstier; schwarzer Pfeil: arterielle 7-F-Schleuse, weißer Pfeil: venöse 11-F-Schleuse
- Abbildung 11: Übersicht Operationssitus bei der medianen Sternotomie; Markierung des Pulmonalklappenanulus mit Hilfe eines festgenähten röntgendichten Bändchens (hellblau)
- Abbildung 12: Übersicht Operationssitus; Zugangsweg quere Thorakotomie, weißer Pfeil: Perikardhochnaht
- Abbildung 13: Übersicht des verwendeten Ascendra transapikalen Platzierungssystems von Edwards; (1): Dilatator, (2): Einführschleuse, (3): Ballonkatheter, (4): Inflationsspritze
- Abbildung 14: Distales Ende des Ballonkatheters des Ascendra transapikalen Platzierungssystems von Edwards (vergrößert dargestellt)
- Abbildung 15: Crimpvorgang der im Stent fixierten Klappe platziert auf dem Ballonkatheter mit Hilfe des Crimpers von Edwards
- Abbildung 16: Gestentete Klappe auf deflatiertem Ballon des Ballonkatheters von Edwards gecrimpt
-

- Abbildung 17: Durchleuchtung vor der Klappenimplantation; links: schwarzer Pfeil: röntgendichtes Bändchen im Bereich des Pulmonalklappenanulus; rechts: Darstellung der Pulmonalarterien, TP: Truncus pulmonalis, PKA: Pulmonalklappenanulus
- Abbildung 18: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung des platzierten Stents mit Klappe vor der Dilatation
- Abbildung 19: links: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung der Ballon- und damit Stentdilataion zur Klappenimplantation; rechts: Durchleuchtung nach der Klappenimplantation: Darstellung des platzierten Stents im Bereich des röntgendichten Bändchens (Pulmonalklappenanulus)
- Abbildung 20: Übersicht über das Medtronic Talent Implantationsset; links: proximaler Teil mit Pusher und Griff mit Durchspülvorrichtung; rechts: distaler Teil mit Grahthülle und weicher flexibler Katheterspitze
- Abbildung 21: Durchleuchtung während der Klappenimplantation: Darstellung des Implantationssets mit gestenteter Klappe beladen
- Abbildung 22: Durchleuchtung nach der Klappenimplantation: Darstellung des implantierten Stents mit Klappe im Bereich des Pulmonalklappenanulus, markiert durch das röntgendichte Bändchen (schwarzer Pfeil)
- Abbildung 23: Echokardiographie: Gradientenbestimmung über der Pulmonalklappe vor der Klappenimplantation
- Abbildung 24: Echokardiographie: Bestimmung des Pulmonalklappenanulus vor der Klappenimplantation
- Abbildung 25: Echokardiographie; links: Funktionalitätsuntersuchung der implantierten Klappe; rechts: Gradientenbestimmung über der implantierten Klappe
- Abbildung 26: Übersicht des zeitlichen Verlaufs der einzelnen Versuchsschritte aller Versuchstiere; Symbole der fehlenden Werte sind nicht dargestellt
- Abbildung 27: Systolischer Wert des rechtsventrikulären Drucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK5 und PK12 wurde nach der Implantation keine 2. hämodynamische Messung durchgeführt
-

- Abbildung 28: Systolischer Wert des pulmonalarteriellen Drucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK1, PK5 und PK12 wurde nach der Implantation keine Messung des PAP durchgeführt
- Abbildung 29: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; aufgrund der fehlenden PAP-Werte konnte bei PK1, PK5 und PK12 kein Gradient nach der Klappenimplantation berechnet werden
- Abbildung 30: Arterieller Mitteldruck vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK5, PK9 und PK12 wurde nach der Implantation keine Messung des Blutdrucks durchgeführt
- Abbildung 31: Arterieller pH-Wert vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach Versuchsnummer; bei PK1, PK5, PK11 und PK12 wurde nach der Implantation keine Blutgasanalyse durchgeführt
- Abbildung 32: Arterieller Laktatwert unterteilt nach Versuchsnummer vor und nach der Klappenimplantation; komplett fehlende Laktatwerte bei PK1, PK5, PK7 und PK11; bei PK12 fehlt der Wert nach der Implantation
- Abbildung 33: Übersicht der verwendeten Zugangswege zur Klappenimplantation
- Abbildung 34: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck vor und nach der Klappenimplantation graphisch dargestellt, unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; links: systolischer rechtsventrikulärer Druck; rechts: systolischer pulmonalarterieller Druck; (★3)=extremer Wert PK5
- Abbildung 35: Graphische Darstellung des kalkulierten systolischen Gradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; (★6)=extremer Wert PK8
- Abbildung 36: Graphische Darstellung des arteriellen Mitteldrucks vor und nach der Klappenimplantation unterteilt nach den Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; (★2)=extremer Wert PK2, (★7)=extremer Wert PK9
-

- Abbildung 37: Graphische Darstellung des arteriellen pH-Wertes und des arteriellen Laktatwertes vor und nach der Klappenimplantation, unterteilt nach Zugangswegen mediane Sternotomie und untere Teilsternotomie; links: arterieller pH-Wert, rechts: arterieller Laktatwert; (o1)=Ausreißer PK1, (★7)=extremer Wert PK9
- Abbildung 38: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck im Vergleich; beide linke Abbildungen: systolischer RVP vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: systolischer PAP vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent; (o4)=Ausreißer PK4, (o5)=Ausreißer PK5
- Abbildung 39: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach implantierten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent
- Abbildung 40: Arterieller pH- und Laktat-Wert im Vergleich; beide linke Abbildungen: arterieller pH-Wert vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: arterieller Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeten Stents: Metall=ballonexpandierbarer Metallstent, Nitinol=selbstexpandierbarer Nitinolstent; (o1)=Ausreißer PK1, (★12)=extremer Wert PK13
- Abbildung 41: Übersicht der implantierten Klappen mit prozentualem Anteil

- Abbildung 42: Systolischer rechtsventrikulärer und systolischer pulmonalarterieller Druck im Vergleich; beide linke Abbildungen: systolischer RVP vor und nach der Pulmonalklappenimplantation; beide rechte Abbildungen: systolischer PAP vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU); (o4)=Ausreißer PK4, (o5)=Ausreißer PK5
- Abbildung 43: Kalkulierter systolischer Gradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie vor und nach der Klappenimplantation; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach implantierter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU)
- Abbildung 44: Graphische Darstellung des arteriellen Mitteldrucks; links: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; rechts: nach der Klappenimplantation, unterteilt nach Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU)
- Abbildung 45: Arterieller pH- und Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation im Vergleich; beide linke Abbildungen: arterieller pH-Wert vor und nach der Klappenimplantation; beide rechte Abbildungen: arterieller Laktat-Wert vor und nach der Klappenimplantation; links und Mitte rechts: vor der Klappenimplantation, gesamte Versuchstiergruppe; Mitte links und rechts: nach der Klappenimplantation, unterschieden nach verwendeter Klappensorte: bovine Jugularvenenklappe, Perikardklappe und gesprühte Polyurethanklappe (PU); (o1)=Ausreißer PK1, (★12)=extremer Wert PK13
- Abbildung 46: Makroskopische Untersuchung des explantierten Herzens; links: Stent zu ventrikelwärts implantiert, rechts: Stent nach der Implantation ideal platziert
- Abbildung 47: Platzierte Stent mit eingenähter Klappe vom Ventrikel aus gesehen (links und rechts)
- Abbildung 48: Implantierte Klappe in Pulmonalklappenposition von der Pulmonalarterie aus gesehen; links: Klappe etwas zu groß gewählt; rechts: Nitinolstent zu groß für Pulmonalklappenannulus, füllt diesen fast komplett aus
-

- Abbildung 49: Implantierte Klappe von Pulmonalarterie aus gesehen; der weiße Pfeil markiert eine Stentfraktur (gebrochene Stentstrebe)
- Abbildung 50: Stent mit eingenähter Klappe in der nativen Pulmonalklappe verankert; hellblaues Bändchen=Pulmonalklappenannulusmarkierung; oben im Bild: rechter Ventrikel, unten im Bild: Pulmonalarterie
- Abbildung 51: Im Stent eingenähte Klappe zeigt sich auch nach der Explantation noch suffizient; dargestellt durch eine Wasserprobe (nach Bonhoeffer 2000a)

10. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Versuchsdesign-Schema

Tabelle 2: Darstellbarkeit von Aorta, Pulmonalarterie, Vorhöfen und Ventrikel bei verschiedenen Zugangswegen

11. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Thalmann R, Merkel E, Akra B, Bombien R, Fano C, Dauner M, Kozlik-Feldmann R, Sodian R, Aleksieva G, Neagoie A, Neuss M, Reichart B, Schmitz C.

Development of a large animal model for hybrid pulmonary valve implantation.

Posterpräsentation auf der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Stuttgart, 13. - 16. Februar 2011

12. DANKSAGUNG

Zu Beginn möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. Bruno Reichart und Prof. Dr. Christian Hagl bedanken, dass ich in der Abteilung für Herzchirurgie promovieren durfte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Schmitz, nicht nur für die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Überlassung des Themas, sondern insbesondere für seine tolle Anleitung und seine jederzeit positive Art, mit der er uns chirurgische Fähigkeiten vermittelte und die Versuche führte. Des Weiteren gebührt ihm mein Dank auch für seine immerwährende Unterstützung, sein Engagement und seine Hilfe nicht nur bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Priv.-Doz. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann möchte ich ebenfalls besonders danken, der als Kinderkardiologe einen wichtigen Teil unserer Arbeitsgruppe ausmachte und der die Arbeit nicht nur durch seinen kardiologischen Blickwinkel und seine Erfahrung bereicherte, sondern auch immer eine helfende Hand hatte.

Ein großer Dank geht auch an Dr. Ing. Bassil Akra und Dr. René Bombien, die uns nicht nur bei den Versuchen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Frau Dr. Nora Lang danke ich für die gute Einarbeitung, Studienumsetzung und Betreuung, sodass ein schneller Einstieg in das Projekt möglich war.

Dank gilt außerdem Dr. Eckart Thein und Dr. Michael Thormann für die tiermedizinische Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich auch meiner Mitdotorandin Elena Merkel für die unvergessliche, spannende und witzige Zeit danken, die leider viel zu schnell verging.

Dank geht auch an unsere Vorgängerinnen Franziska Fuchs, Anja Meyer und Anja Lehner, die mit ihrer hervorragenden und umfangreichen Einarbeitung einen nahtlosen Übergang ermöglichten.

13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, *Ruth Thalmann*, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation verschiedener Zugangswege zur Etablierung eines porcinen Großtiermodells für den minimalinvasiven Pulmonalklappenersatz im Hybridverfahren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.12.2018

Ruth Thalmann

14. LEBENSLAUF